Dokumentvorlage, Version vom 21.02.2019

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Cabozantinib-L-malat (Cabometyx®)

Ipsen Pharma GmbH

Modul 4 D

Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei nicht vorbehandelten Erwachsenen in Kombination mit Nivolumab

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 23.04.2021

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis ... 4
Verzeichnis mit zusätzlichen Tabellen ... 16
Abbildungsverzeichnis ... 18
Abkürzungsverzeichnis ... 48
4 Modul 4 – allgemeine Informationen ... 52
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 ... 53
4.2 Methodik ... 92
4.2.1 Fragestellung ... 92
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung ... 93
4.2.3 Informationsbeschaffung ... 102
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 102
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche ... 103
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 104
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA ... 106
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien ... 107
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise ... 108
4.2.5 Informationssynthese und -analyse ... 109
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien ... 109
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien ... 110
4.2.5.3 Meta-Analysen ... 134
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen ... 136
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ... 136
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche ... 142
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen ... 145
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 145
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 145
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 145
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 146
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 149
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA ... 150
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 151
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 152
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 152
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 171
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 172
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT ... 173
4.3.1.3.1.1 Gesamtüberleben (OS) – RCT ... 175

4.3.1.3.1.2 Progressionsfreies Überleben (PFS) – RCT 183
4.3.1.3.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität - EQ-5D-3L und EQ-5D VAS – RCT 194
4.3.1.3.1.4 Gesundheitsbezogene Lebensqualität FKSI-19 und FKSI-DRS – RCT 206
4.3.1.3.1.5 Verträglichkeit – RCT 240
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT 579
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT 780
4.3.2 Weitere Unterlagen 780
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien 780
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche 780
4.3.2.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 781
4.3.2.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche 782
4.3.2.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 786
4.3.2.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA 788
4.3.2.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT für den indirekten Vergleich 789
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche 791
4.3.2.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen für indirekte Vergleiche 791
4.3.2.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene für indirekte Vergleiche. 809
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen 811
4.3.2.1.3.1 Gesamtüberleben (OS) – indirekte Vergleiche aus RCT 811
4.3.2.1.3.2 Progressionsfreies Überleben (PFS) – indirekte Vergleiche aus RCT 822
4.3.2.1.3.3 Verträglichkeit – indirekte Vergleiche aus RCT 833
4.3.2.1.3.4 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT 854
4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT ... 854
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien 855
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien 855
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien 856
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien 857
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 857
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien 858
4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien 858
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen 858
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen 858
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen 859
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen 859
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen 860
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen 860
4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen 860
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens 861
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise 861

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ... 862
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ... 893
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte ... 894
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche ... 894
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen ... 894
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ... 895
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten ... 895
4.6 Referenzliste ... 896
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche ... 903
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 913
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) ... 919
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken) ... 920
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT ... 1041
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten ... 1081
Anhang 4-G : Rücklaufquoten patientenberichtete Endpunkte ... 1105
Anhang 4-H : Ergebnisse zur Verträglichkeit für den Datenschnitt vom 30.03.2020 . 1163

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 146
Tabelle 4-2: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 146
Tabelle 4-3: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 150
Tabelle 4-4: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 151
Tabelle 4-5: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 152
Tabelle 4-6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 154
Tabelle 4-7: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 157
Tabelle 4-8: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 159
Tabelle 4-9: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 171
Tabelle 4-10: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 172
Tabelle 4-11: Operationalisierung von Gesamtüberleben (OS) 176
Tabelle 4-12: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 177
Tabelle 4-13: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 177
Tabelle 4-14: Operationalisierung von progressionsfreiem Überleben (PFS) 183
Tabelle 4-15: Bewertung des Verzerrungspotenzials für progressionsfreies Überleben und Gesamtansprechen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 185
Tabelle 4-16: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 186
Tabelle 4-17: Ergebnisse für Gesamtansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 191
Tabelle 4-18: Operationalisierung von gesundheitsbezogene Lebensqualität EQ-5D-3L und EQ-5D VAS 194
Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gesundheitsbezogene Lebensqualität EQ-5D-3L und EQ-5D VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 195
Tabelle 4-20: Ergebnisse für die mittlere Veränderung des EQ-5D-3L und EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 197

Tabelle 4-21: Operationalisierung von gesundheitsbezogene Lebensqualität FKSI-19 und FKSI-DRS 206
Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gesundheitsbezogene Lebensqualität FKSI-19 und FKSI-DRS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 208
Tabelle 4-23: Ergebnisse für die mittlere Veränderung des FKSI-19 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 210
Tabelle 4-24: Ergebnisse für die mittlere Veränderung der Teilskala FKSI-DRS-Physical aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 215
Tabelle 4-25: Ergebnisse für die mittlere Veränderung der Teilskala FKSI-DRS-Emotional aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 220
Tabelle 4-26: Ergebnisse für die mittlere Veränderung der Teilskala FKSI-Treatment Side Effects aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 225
Tabelle 4-27: Ergebnisse für die mittlere Veränderung der Teilskala FKSI-Function/Well-Being aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 230
Tabelle 4-28: Ergebnisse für die mittlere Veränderung des FKSI-DRS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 235
Tabelle 4-29: Operationalisierung von Verträglichkeit 240
Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Verträglichkeit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 242
Tabelle 4-31: Ergebnisse für Verträglichkeit (ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 243
Tabelle 4-32: Ergebnisse für Verträglichkeit (mit Erfassung der Progression der Grunderkrankung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 264
Tabelle 4-33: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Endokrine Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 285
Tabelle 4-34: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gastrointestinale Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 300
Tabelle 4-35: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hepatische Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 315
Tabelle 4-36: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Überempfindlichkeits-/ Infusionsreaktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 330
Tabelle 4-37: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Pulmonale Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 345
Tabelle 4-38: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Renale Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 359
Tabelle 4-39: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Dermale Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 374
Tabelle 4-40: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse aus RCT (CheckMate-9ER) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 389

Tabelle 4-41: Ergebnisse zu Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Andere unerwünschte Ereignisse aus RCT (CheckMate-9ER) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 414
Tabelle 4-42: Unerwünschte Ereignisse (mit Nachbeobachtung 30 Tage) aus RCT (CheckMate-9ER) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 418
Tabelle 4-43: Schwere UE (mit CTCAE-Grad 3) (mit Nachbeobachtung 30 Tage) aus RCT (CheckMate-9ER) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 460
Tabelle 4-44: Schwerwiegende UE (mit Nachbeobachtung 30 Tage) aus RCT (CheckMate-9ER) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 475
Tabelle 4-45: Unerwünschte Ereignisse (mit Nachbeobachtung 100 Tage) aus RCT (CheckMate-9ER) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 482
Tabelle 4-46: Schwere UE (mit CTCAE-Grad 3) (mit Nachbeobachtung 100 Tage) aus RCT (CheckMate-9ER) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 526
Tabelle 4-47: Schwerwiegende UE (mit Nachbeobachtung 100 Tage) aus RCT (CheckMate-9ER) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 540
Tabelle 4-48: Ereignisse für Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten nach SOC und PT aus RCT (CheckMate-9ER) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 550
Tabelle 4-49 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen (1) 581
Tabelle 4-50 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen (2) 584
Tabelle 4-51: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für CheckMate 9ER (1) 586
Tabelle 4-52: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für CheckMate 9ER (2) 619
Tabelle 4-53: Nicht dargestellte Subgruppenanalysen für UE von besonderem Interesse, immunvermittelte UE und für UE nach SOC und PT (alle UE, SUE, schwere UE mit CTCAE-Grad ≥ 3) 650
Tabelle 4-54: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 660
Tabelle 4-55: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 665
Tabelle 4-56: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für EQ-5D-3L Index aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 671
Tabelle 4-57: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 675
Tabelle 4-58: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für FKSI-19 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 677
Tabelle 4-59: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für FKSI-DRS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 679
Tabelle 4-60: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Unerwünschte Ereignisse ohne Berücksichtigung von Progressionsereignissen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 683

Tabelle 4-61: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ohne Berücksichtigung von Progressionsereignissen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 686
Tabelle 4-62: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Schwere UE (mit CTCAE-Grad ≥ 3) ohne Berücksichtigung von Progressionsereignissen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 692
Tabelle 4-63: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Berücksichtigung von Progressionsereignissen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 693
Tabelle 4-64: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 696
Tabelle 4-65: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 699
Tabelle 4-66: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für UE, die zum Therapieabbruch führen, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 704
Tabelle 4-67: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Endokrine UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 707
Tabelle 4-68: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Gastrointestinale UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 711
Tabelle 4-69: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Hepatische UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 712
Tabelle 4-70: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Schwere hepatische UE (mit CTCAE-Grad ≥ 3) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 715
Tabelle 4-71: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Renale UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 716
Tabelle 4-72: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Dermale UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 719
Tabelle 4-73: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Schwere Dermale UE (CTCAE-Grad ≥ 3) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 722
Tabelle 4-74: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Diarrhoe/Kolitis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 724
Tabelle 4-75: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Hepatitis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 725
Tabelle 4-76: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Schilddrüsenunterfunktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 728
Tabelle 4-77: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Schilddrüsenunterfunktion / Thyreoiditis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 729
Tabelle 4-78: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Nephritis und Nierenfunktionsstörung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 731
Tabelle 4-79: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Ausschlag aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 734

Tabelle 4-80: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für UE nach SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 736
Tabelle 4-81: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für UE nach SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 740
Tabelle 4-82: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Schwere UE (mit CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 742
Tabelle 4-83: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für UE nach SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 744
Tabelle 4-84: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für UE nach SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 746
Tabelle 4-85: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für UE nach SOC „Verletzung, Vergiftung und Eingriffe bedingte Komplikationen" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 748
Tabelle 4-86: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für UE nach SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 750
Tabelle 4-87: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für UE nach SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 755
Tabelle 4-88: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für UE nach SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 757
Tabelle 4-89: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für UE nach PT „Ausschlag“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 758
Tabelle 4-90: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für UE nach PT „Anämie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 760
Tabelle 4-91: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für UE nach PT „Abdominalschmerz“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 762
Tabelle 4-92: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für UE nach PT „Diarrhoe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 763
Tabelle 4-93: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für UE nach PT „Stomatitis“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 764
Tabelle 4-94: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für UE nach PT „Erbrechen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 766
Tabelle 4-95: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für UE nach PT „Ermüdung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 767
Tabelle 4-96: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für UE nach PT „Alaninaminotransferase erhöht“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 768
Tabelle 4-97: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für UE nach PT „Aspartataminotransferase erhöht“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 769
Tabelle 4-98: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für UE nach PT „Lipase erhöht“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 771

Tabelle 4-99: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für UE nach PT „Neutrophilenzahl erniedrigt“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 772
Tabelle 4-100: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für UE nach PT „Gewicht erniedrigt“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 773
Tabelle 4-101: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für UE nach PT „Appetit vermindert“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 775
Tabelle 4-102: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für UE nach PT „Arthralgie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 777
Tabelle 4-103: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für UE nach PT „Pruritus“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 778
Tabelle 4-104: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für einen indirekten Vergleich 781
Tabelle 4-105: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für einen indirekten Vergleich 782
Tabelle 4-106: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT für einen indirekten Vergleich 787
Tabelle 4-107: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 789
Tabelle 4-108: Studienpool – RCT für den indirekten Vergleich 790
Tabelle 4-109: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien für den indirekten Vergleich 792
Tabelle 4-110: Charakterisierung der Interventionen für den indirekten Vergleich 796
Tabelle 4-111: Charakterisierung der Studienpopulationen für den indirekten Vergleich 798
Tabelle 4-112: Verzerrungspotenzial auf Studienebene für indirekte Vergleiche 810
Tabelle 4-113: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 811
Tabelle 4-114: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 812
Tabelle 4-115: Operationalisierung von Gesamtüberleben 812
Tabelle 4-116: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT für indirekte Vergleiche 814
Tabelle 4-117: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT für indirekte Vergleiche; Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab vs. Sunitinib 815
Tabelle 4-118: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT für indirekte Vergleiche; Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib vs. Sunitinib 818
Tabelle 4-119: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für Gesamtüberleben; Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab vs. Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib 821
Tabelle 4-120: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 822

Tabelle 4-121: Operationalisierung von Progressionsfreies Überleben 823
Tabelle 4-122: Bewertung des Verzerrungspotenzials für progressionsfreies Überleben in RCT für indirekte Vergleiche 825
Tabelle 4-123: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben aus RCT für indirekte Vergleiche; Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab vs. Sunitinib 826
Tabelle 4-124: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben aus RCT für indirekte Vergleiche; Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib vs. Sunitinib 829
Tabelle 4-125: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für progressionsfreies Überleben; Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab vs. Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib 832
Tabelle 4-126: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 833
Tabelle 4-127: Operationalisierung von Verträglichkeit 834
Tabelle 4-128: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Verträglichkeit in RCT für indirekte Vergleiche 836
Tabelle 4-129: Ergebnisse für Verträglichkeit (ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung) aus RCT für indirekte Vergleiche; Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab vs. Sunitinib 837
Tabelle 4-130: Ergebnisse für Verträglichkeit (ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung) aus RCT für indirekte Vergleiche; Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib vs. Sunitinib 847
Tabelle 4-131: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für Verträglichkeit (ohne Berücksichtigung von Progressionsereignissen); Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab vs. Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib 852
Tabelle 4-132: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 856
Tabelle 4-133: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien 857
Tabelle 4-134: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 857
Tabelle 4-135: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 857
Tabelle 4-136: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen 859
Tabelle 4-137: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen 860
Tabelle 4-138: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 893
Tabelle 4-139: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Embase – Fragestellung D1 und D2 904
Tabelle 4-140: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Medline – Fragestellung D1 und D2 905
Tabelle 4-141: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Cochrane Central Register of Controlled Trials – Fragestellung D1 und D2 906

Tabelle 4-142: Suche nach RCT für einen indirekten Vergleich mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Embase – Fragestellung D1 und D2 907
Tabelle 4-143: Suche nach RCT für einen indirekten Vergleich mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Medline – Fragestellung D1 und D2 908
Tabelle 4-144: Suche nach RCT für einen indirekten Vergleich mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Cochrane Central Register of Controlled Trials – Fragestellung D1 und D2 909
Tabelle 4-145: Suche nach RCT für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib in Embase – Fragestellung D1 und D2 910
Tabelle 4-146: Suche nach RCT für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib in Medline – Fragestellung D1 und D2 911
Tabelle 4-147: Suche nach RCT für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib in Cochrane Central Register of Controlled Trials – Fragestellung D1 und D2 912
Tabelle 4-148: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in clinicaltrials.gov – Fragestellung D1 und D2 913
Tabelle 4-149: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in WHO ICTRP – Fragestellung D1 und D2 914
Tabelle 4-150: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in EU-CTR – Fragestellung D1 und D2 914
Tabelle 4-151: Suche nach RCT für einen indirekten Vergleich mit dem zu bewertenden Arzneimittel in clinicaltrials.gov – Fragestellung D1 und D2 915
Tabelle 4-152: Suche nach RCT für einen indirekten Vergleich mit dem zu bewertenden Arzneimittel in WHO ICTRP – Fragestellung D1 und D2 915
Tabelle 4-153: Suche nach RCT für einen indirekten Vergleich mit dem zu bewertenden Arzneimittel in EU-CTR – Fragestellung D1 und D2 916
Tabelle 4-154: Suche nach RCT für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib in clinicaltrials.gov – Fragestellung D1 und D2 916
Tabelle 4-155: Suche nach RCT für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib in WHO ICTRP – Fragestellung D1 und D2 917
Tabelle 4-156: Suche nach RCT für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib in EU-CTR – Fragestellung D1 und D2 918
Tabelle 4-157 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CA2099ER (CheckMate 9ER) 1042
Tabelle 4-158 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Keynote-426 1064
Tabelle 4-159 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CA2099ER (CheckMate 9ER) 1082

Tabelle 4-160 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Keynote-426 1093
Tabelle 4-161: Rücklaufquoten für EQ-5D-3L und EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1105
Tabelle 4-162: Rücklaufquoten für FKSI-19 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1119
Tabelle 4-163: Rücklaufquoten für FKSI-DRS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1126
Tabelle 4-164: Rücklaufquoten für die Teilskala FKSI-DRS-Physical aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1133
Tabelle 4-165: Rücklaufquoten für die Teilskala FKSI-DRS-Emotional aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1141
Tabelle 4-166: Rücklaufquoten für die Teilskala FKSI-Treatment Side Effects aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1148
Tabelle 4-167: Rücklaufquoten für die Teilskala FKSI-Function/Well-Being aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1155
Tabelle 4-168: Ergebnisse für Verträglichkeit (ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1163
Tabelle 4-169: Ergebnisse für Verträglichkeit (mit Erfassung der Progression der Grunderkrankung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1179
Tabelle 4-170: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Endokrine Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1193
Tabelle 4-171: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gastrointestinale Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1205
Tabelle 4-172: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hepatische Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1216
Tabelle 4-173: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Überempfindlichkeits-/ Infusionsreaktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1227
Tabelle 4-174: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Pulmonale Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1238
Tabelle 4-175: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Renale Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1249
Tabelle 4-176: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Dermale Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1260
Tabelle 4-177: Ergebnisse zu Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse aus RCT (CheckMate-9ER) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1271
Tabelle 4-178: Ergebnisse zu Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Andere unerwünschte Ereignisse aus RCT (CheckMate-9ER) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1291

Tabelle 4-179: Unerwünschte Ereignisse (mit Nachbeobachtung 30 Tage) aus RCT (CheckMate-9ER) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1293
Tabelle 4-180: Schwere UE (mit CTCAE-Grad 3) (mit Nachbeobachtung 30 Tage) aus RCT (CheckMate-9ER) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1332
Tabelle 4-181: Schwerwiegende UE (mit Nachbeobachtung 30 Tage) aus RCT (CheckMate-9ER) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1346
Tabelle 4-182: Unerwünschte Ereignisse (mit Nachbeobachtung 100 Tage) aus RCT (CheckMate-9ER) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1359
Tabelle 4-183: Schwere UE (mit CTCAE-Grad 3) (mit Nachbeobachtung 100 Tage) aus RCT (CheckMate-9ER) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1400
Tabelle 4-184: Schwerwiegende UE (mit Nachbeobachtung 100 Tage) aus RCT (CheckMate-9ER) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1413
Tabelle 4-185: Ereignisse für Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten nach SOC und PT aus RCT (CheckMate-9ER) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1421
Tabelle 4-186: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für Verträglichkeit für den Datenschnitt vom 30.03.2020 in der Studie CheckMate 9ER (1) .. 1444
Tabelle 4-187: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für Verträglichkeit für den Datenschnitt vom 30.03.2020 in der Studie CheckMate 9ER (2) .. 1471
Tabelle 4-188: Nicht dargestellte Subgruppenanalysen für UE von besonderem Interesse, immunvermittelte UE und für UE nach SOC und PT (alle UE, SUE, schwere UE mit CTCAE-Grad ≥ 3) für den Datenschnitt 30.03.2020 1497
Tabelle 4-189: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Unerwünschte Ereignisse ohne Berücksichtigung von Progressionsereignissen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1506
Tabelle 4-190: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ohne Berücksichtigung von Progressionsereignissen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1508
Tabelle 4-191: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Berücksichtigung von Progressionsereignissen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1513
Tabelle 4-192: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1515
Tabelle 4-193: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1517
Tabelle 4-194: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für UE, die zum Therapieabbruch führen, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1523
Tabelle 4-195: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Endokrine UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1524
Tabelle 4-196: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Gastrointestinale UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1528
Tabelle 4-197: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Hepatische UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1529

Tabelle 4-198: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Schwere hepatische UE (mit CTCAE-Grad ≥ 3) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1532
Tabelle 4-199: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Dermale UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1533
Tabelle 4-200: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Schwere Dermale UE (CTCAE-Grad ≥ 3) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 1537
Tabelle 4-201: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Diarrhoe/Kolitis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 1538
Tabelle 4-202: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Hepatitis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1540
Tabelle 4-203: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Schilddrüsenunterfunktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1543
Tabelle 4-204: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Schilddrüsenunterfunktion / Thyreoiditis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1544
Tabelle 4-205: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Nephritis und Nierenfunktionsstörung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1545
Tabelle 4-206: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Ausschlag aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1547
Tabelle 4-207: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für UE nach SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1549
Tabelle 4-208: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für SUE nach SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 1552
Tabelle 4-209: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für UE nach SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 1553
Tabelle 4-210: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Schwere UE (mit CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1555
Tabelle 4-211: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für UE nach SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1557
Tabelle 4-212: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für SUE nach SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1559
Tabelle 4-213: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für UE nach SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1560
Tabelle 4-214: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für UE nach SOC „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1562
Tabelle 4-215: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für UE nach SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1563

Tabelle 4-216: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Schwere UE (mit CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1568

Tabelle 4-217: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für UE nach SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1570

Tabelle 4-218: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für UE nach SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1572

Tabelle 4-219: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für UE nach PT „Ausschlag“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1574

Tabelle 4-220: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für UE nach PT „Anämie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1576

Tabelle 4-221: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für UE nach PT „Abdominalschmerz“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1578

Tabelle 4-222: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für UE nach PT „Diarrhoe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1579

Tabelle 4-223: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für UE nach PT „Stomatitis“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1581

Tabelle 4-224: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für UE nach PT „Neutrophilenzahl erniedrigt“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1583

Tabelle 4-225: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für UE nach PT „Gewicht erniedrigt“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1584

Tabelle 4-226: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für UE nach PT „Pruritus“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 1585

Verzeichnis mit zusätzlichen Tabellen

Seite

Tabelle 4-A: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Fragestellung D1 (RCT und RCT für indirekte Vergleiche) 54

Tabelle 4-B: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Fragestellung D2 (RCT und RCT für indirekte Vergleiche) 56

Tabelle 4-C: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib in der Fragestellung D1 (RCT für indirekte Vergleiche) 58

Tabelle 4-D: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib in der Fragestellung D2 (RCT für indirekte Vergleiche) 59

Tabelle 4-E: Ausmaß des Zusatznutzens von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab für die Subpopulation D1 auf Endpunktebene 62

Tabelle 4-F: Ausmaß des Zusatznutzens von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab für die Subpopulation D2 auf Endpunktebene 72

Tabelle 4-G: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Fragestellung D1 (RCT und RCT für indirekte Vergleiche) 96

Tabelle 4-H: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Fragestellung D2 (RCT und RCT für indirekte Vergleiche) 98

Tabelle 4-I: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib in der Fragestellung D1 (RCT für indirekte Vergleiche) 100

Tabelle 4-J: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib in der Fragestellung D2 (RCT für indirekte Vergleiche) 101

Tabelle 4-K: Patientencharakteristika von CheckMate 9ER und KEYNOTE-426 111

Tabelle 4-L: Patientenrelevanten Endpunkte 112

Tabelle 4-M: Tabellarische Übersicht FKSI-19, FKSI-15 und FKSI-DRS erstellt nach der Publikation von Rothrock et al. 2013 119

Tabelle 4-N: Verträglichkeits-Endpunkte von CheckMate 9ER und KEYNOTE-426 122

Tabelle 4-O: Liste der UE von besonderem klinischem Interesse 123

Tabelle 4-P: Liste der immunvermittelten UE (IMAE) 127

Tabelle 4-Q: Liste weiterer UE von besonderem Interesse 131

Tabelle 4-R: Liste der UE, die mit der Progression der Grunderkrankung zusammenhängen 133

Tabelle 4-S: Präspezifizierte Subgruppenfaktoren für die Gesamtpopulation der Studie CheckMate 9ER (CA2099ER) 138

Tabelle 4-T: Durchgeführte Subgruppenanalysen für die Studien CheckMate 9ER und KEYNOTE-426 140

Tabelle 4-U: Anzahl der unter Behandlung stehenden Patienten in der CheckMate 9ER Studie 169
Tabelle 4-V: Ausmaß des Zusatznutzens von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab für die Subpopulation D1 auf Endpunktebene 864
Tabelle 4-W: Ausmaß des Zusatznutzens von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab für die Subpopulation D2 auf Endpunktebene 874

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Fragestellung D1 148

Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Fragestellung D2 149

Abbildung 3: Kaplan-Meier-Plot für Gesamtüberleben in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Gesamtpopulation 180

Abbildung 4: Kaplan-Meier-Plot für Gesamtüberleben in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Gesamtpopulation 180

Abbildung 5: Kaplan-Meier-Plot für Gesamtüberleben in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D1 181

Abbildung 6: Kaplan-Meier-Plot für Gesamtüberleben in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D1 181

Abbildung 7: Kaplan-Meier-Plot für Gesamtüberleben in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D2 182

Abbildung 8: Kaplan-Meier-Plot für Gesamtüberleben in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D2 182

Abbildung 9: Kaplan-Meier-Plot für progressionsfreies Überleben in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Gesamtpopulation 188

Abbildung 10: Kaplan-Meier-Plot für progressionsfreies Überleben in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Gesamtpopulation 189

Abbildung 11: Kaplan-Meier-Plot für progressionsfreies Überleben in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D1 189

Abbildung 12: Kaplan-Meier-Plot für progressionsfreies Überleben in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D1 190

Abbildung 13: Kaplan-Meier-Plot für progressionsfreies Überleben in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D2 190

Abbildung 14: Kaplan-Meier-Plot für progressionsfreies Überleben in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D2 191

Abbildung 15: Verlauf der tatsächlichen Werte des EQ-5D-3L in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Gesamtpopulation 200

Abbildung 16: Verlauf der tatsächlichen Werte des EQ-5D-3L in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Gesamtpopulation 200

Abbildung 17: Verlauf der tatsächlichen Werte des EQ-5D VAS in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Gesamtpopulation 201

Abbildung 18: Verlauf der tatsächlichen Werte des EQ-5D VAS in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Gesamtpopulation 201

Abbildung 19: Verlauf der tatsächlichen Werte des EQ-5D-3L in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D1 202
Abbildung 20: Verlauf der tatsächlichen Werte des EQ-5D-3L in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D1 202
Abbildung 21: Verlauf der tatsächlichen Werte des EQ-5D VAS in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D1 203
Abbildung 22: Verlauf der tatsächlichen Werte des EQ-5D VAS in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D1 203
Abbildung 23: Verlauf der tatsächlichen Werte des EQ-5D-3L in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D2 204
Abbildung 24: Verlauf der tatsächlichen Werte des EQ-5D-3L in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D2 204
Abbildung 25: Verlauf der tatsächlichen Werte des EQ-5D VAS in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D2 205
Abbildung 26: Verlauf der tatsächlichen Werte des EQ-5D VAS in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D2 205
Abbildung 27: Verlauf der tatsächlichen Werte des FKSI-19 in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Gesamtpopulation 212
Abbildung 28: Verlauf der tatsächlichen Werte des FKSI-19 in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Gesamtpopulation 212
Abbildung 29: Verlauf der tatsächlichen Werte des FKSI-19 in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D1 213
Abbildung 30: Verlauf der tatsächlichen Werte des FKSI-19 in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D1 213
Abbildung 31: Verlauf der tatsächlichen Werte des FKSI-19 in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D2 214
Abbildung 32: Verlauf der tatsächlichen Werte des FKSI-19 in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D2 214
Abbildung 33: Verlauf der tatsächlichen Werte des FKSI-DRS-Physical in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Gesamtpopulation 217
Abbildung 34: Verlauf der tatsächlichen Werte des FKSI-DRS-Physical in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Gesamtpopulation 217
Abbildung 35: Verlauf der tatsächlichen Werte des FKSI-DRS-Physical in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D1 218
Abbildung 36: Verlauf der tatsächlichen Werte des FKSI-DRS-Physical in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D1 218
Abbildung 37: Verlauf der tatsächlichen Werte des FKSI-DRS-Physical in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D2 219
Abbildung 38: Verlauf der tatsächlichen Werte des FKSI-DRS-Physical in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D2 219

Abbildung 39: Verlauf der tatsächlichen Werte des FKSI-DRS-Emotional in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Gesamtpopulation 222
Abbildung 40: Verlauf der tatsächlichen Werte des FKSI-DRS-Emotional in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Gesamtpopulation 222
Abbildung 41: Verlauf der tatsächlichen Werte des FKSI-DRS-Emotional in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D1 223
Abbildung 42: Verlauf der tatsächlichen Werte des FKSI-DRS-Emotional in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D1 223
Abbildung 43: Verlauf der tatsächlichen Werte des FKSI-DRS-Emotional in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D2 224
Abbildung 44: Verlauf der tatsächlichen Werte des FKSI-DRS-Emotional in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D2 224
Abbildung 45: Verlauf der tatsächlichen Werte des FKSI-Treatment Side Effects in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Gesamtpopulation 227
Abbildung 46: Verlauf der tatsächlichen Werte des FKSI-Treatment Side Effects in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Gesamtpopulation 227
Abbildung 47: Verlauf der tatsächlichen Werte des FKSI-Treatment Side Effects in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D1 228
Abbildung 48: Verlauf der tatsächlichen Werte des FKSI-Treatment Side Effects in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D1 228
Abbildung 49: Verlauf der tatsächlichen Werte des FKSI-Treatment Side Effects in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D2 229
Abbildung 50: Verlauf der tatsächlichen Werte des FKSI-Treatment Side Effects in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D2 229
Abbildung 51: Verlauf der tatsächlichen Werte des FKSI-Function/Well-Being in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Gesamtpopulation 232
Abbildung 52: Verlauf der tatsächlichen Werte des FKSI-Function/Well-Being in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Gesamtpopulation 232
Abbildung 53: Verlauf der tatsächlichen Werte des FKSI-Function/Well-Being in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D1 233
Abbildung 54: Verlauf der tatsächlichen Werte des FKSI-Function/Well-Being in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D1 233
Abbildung 55: Verlauf der tatsächlichen Werte des FKSI-Function/Well-Being in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D2 234
Abbildung 56: Verlauf der tatsächlichen Werte des FKSI-Function/Well-Being in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D2 234
Abbildung 57: Verlauf der tatsächlichen Werte des FKSI-DRS in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Gesamtpopulation 237
Abbildung 58: Verlauf der tatsächlichen Werte des FKSI-DRS in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Gesamtpopulation 237

Abbildung 59: Verlauf der tatsächlichen Werte des FKSI-DRS in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D1 238
Abbildung 60: Verlauf der tatsächlichen Werte des FKSI-DRS in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D1 238
Abbildung 61: Verlauf der tatsächlichen Werte des FKSI-DRS in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D2 239
Abbildung 62: Verlauf der tatsächlichen Werte des FKSI-DRS in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D2 239
Abbildung 63: Kaplan-Meier-Plot für UE ohne Erfassung der Grunderkrankung mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Gesamtpopulation 247
Abbildung 64: Kaplan-Meier-Plot für UE ohne Erfassung der Grunderkrankung mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Gesamtpopulation 248
Abbildung 65: Kaplan-Meier-Plot für UE ohne Erfassung der Grunderkrankung mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D1 248
Abbildung 66: Kaplan-Meier-Plot für UE ohne Erfassung der Grunderkrankung mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D1 249
Abbildung 67: Kaplan-Meier-Plot für UE ohne Erfassung der Grunderkrankung mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D2 249
Abbildung 68: Kaplan-Meier-Plot für UE ohne Erfassung der Grunderkrankung mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D2 250
Abbildung 69: Kaplan-Meier-Plot für SUE ohne Erfassung der Grunderkrankung mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Gesamtpopulation 252
Abbildung 70: Kaplan-Meier-Plot für SUE ohne Erfassung der Grunderkrankung mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Gesamtpopulation 252
Abbildung 71: Kaplan-Meier-Plot für SUE ohne Erfassung der Grunderkrankung mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D1 253
Abbildung 72: Kaplan-Meier-Plot für SUE ohne Erfassung der Grunderkrankung mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D1 253
Abbildung 73: Kaplan-Meier-Plot für SUE ohne Erfassung der Grunderkrankung mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D2 254

Abbildung 74: Kaplan-Meier-Plot für SUE ohne Erfassung der Grunderkrankung mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D2 254
Abbildung 75: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ohne Erfassung der Grunderkrankung mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Gesamtpopulation 256
Abbildung 76: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ohne Erfassung der Grunderkrankung mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Gesamtpopulation 257
Abbildung 77: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ohne Erfassung der Grunderkrankung mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D1 257
Abbildung 78: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ohne Erfassung der Grunderkrankung mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D1 258
Abbildung 79: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ohne Erfassung der Grunderkrankung mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D2 258
Abbildung 80: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ohne Erfassung der Grunderkrankung mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D2 259
Abbildung 81: Kaplan-Meier-Plot für UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung der Grunderkrankung mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Gesamtpopulation 261
Abbildung 82: Kaplan-Meier-Plot für UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung der Grunderkrankung mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Gesamtpopulation 261
Abbildung 83: Kaplan-Meier-Plot für UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung der Grunderkrankung mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D1 262
Abbildung 84: Kaplan-Meier-Plot für UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung der Grunderkrankung mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D1 262
Abbildung 85: Kaplan-Meier-Plot für UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung der Grunderkrankung mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D2 263
Abbildung 86: Kaplan-Meier-Plot für UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung der Grunderkrankung mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D2 263
Abbildung 87: Kaplan-Meier-Plot für UE mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Gesamtpopulation 268
Abbildung 88: Kaplan-Meier-Plot für UE mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Gesamtpopulation 269

Abbildung 89: Kaplan-Meier-Plot für UE mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D1 269
Abbildung 90: Kaplan-Meier-Plot für UE mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D1 270
Abbildung 91: Kaplan-Meier-Plot für UE mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D2 270
Abbildung 92: Kaplan-Meier-Plot für UE mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D2 271
Abbildung 93: Kaplan-Meier-Plot für SUE mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Gesamtpopulation 273
Abbildung 94: Kaplan-Meier-Plot für SUE mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Gesamtpopulation 273
Abbildung 95: Kaplan-Meier-Plot für SUE mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D1 274
Abbildung 96: Kaplan-Meier-Plot für SUE mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D1 274
Abbildung 97: Kaplan-Meier-Plot für SUE mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D2 275
Abbildung 98: Kaplan-Meier-Plot für SUE mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D2 275
Abbildung 99: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Gesamtpopulation 277
Abbildung 100: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Gesamtpopulation 278
Abbildung 101: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D1 278
Abbildung 102: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D1 279
Abbildung 103: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D2 279
Abbildung 104: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D2 280
Abbildung 105: Kaplan-Meier-Plot für UE, die zum Therapieabbruch führen, mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Gesamtpopulation 282

Abbildung 106: Kaplan-Meier-Plot für UE, die zum Therapieabbruch führen, mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Gesamtpopulation ... 282
Abbildung 107: Kaplan-Meier-Plot für UE, die zum Therapieabbruch führen, mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D1 ... 283
Abbildung 108: Kaplan-Meier-Plot für UE, die zum Therapieabbruch führen, mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D1 ... 283
Abbildung 109: Kaplan-Meier-Plot für UE, die zum Therapieabbruch führen, mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D2 ... 284
Abbildung 110: Kaplan-Meier-Plot für UE, die zum Therapieabbruch führen, mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D2 ... 284
Abbildung 111: Kaplan-Meier-Plot für alle UE von besonderem Interesse (Endokrine Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Gesamtpopulation ... 288
Abbildung 112: Kaplan-Meier-Plot für alle UE von besonderem Interesse (Endokrine Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Gesamtpopulation ... 289
Abbildung 113: Kaplan-Meier-Plot für alle UE von besonderem Interesse (Endokrine Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D1 ... 289
Abbildung 114: Kaplan-Meier-Plot für alle UE von besonderem Interesse (Endokrine Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D1 ... 290
Abbildung 115: Kaplan-Meier-Plot für alle UE von besonderem Interesse (Endokrine Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D2 ... 290
Abbildung 116: Kaplan-Meier-Plot für alle UE von besonderem Interesse (Endokrine Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D2 ... 291
Abbildung 117: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) von besonderem Interesse (Endokrine Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Gesamtpopulation ... 293
Abbildung 118: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) von besonderem Interesse (Endokrine Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Gesamtpopulation ... 293
Abbildung 119: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) von besonderem Interesse (Endokrine Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D1 ... 294

Abbildung 120: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) von besonderem Interesse (Endokrine Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D1 294

Abbildung 121: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) von besonderem Interesse (Endokrine Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D2 295

Abbildung 122: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) von besonderem Interesse (Endokrine Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D2 295

Abbildung 123: Kaplan-Meier-Plot für schwerwiegende UE von besonderem Interesse (Endokrine Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Gesamtpopulation 297

Abbildung 124: Kaplan-Meier-Plot für schwerwiegende UE von besonderem Interesse (Endokrine Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Gesamtpopulation 297

Abbildung 125: Kaplan-Meier-Plot für schwerwiegende UE von besonderem Interesse (Endokrine Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D1 298

Abbildung 126: Kaplan-Meier-Plot für schwerwiegende UE von besonderem Interesse (Endokrine Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D1 298

Abbildung 127: Kaplan-Meier-Plot für schwerwiegende UE von besonderem Interesse (Endokrine Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D2 299

Abbildung 128: Kaplan-Meier-Plot für schwerwiegende UE von besonderem Interesse (Endokrine Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D2 299

Abbildung 129: Kaplan-Meier-Plot für alle UE von besonderem Interesse (Gastrointestinale Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Gesamtpopulation 303

Abbildung 130: Kaplan-Meier-Plot für alle UE von besonderem Interesse (Gastrointestinale Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Gesamtpopulation 304

Abbildung 131: Kaplan-Meier-Plot für alle UE von besonderem Interesse (Gastrointestinale Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D1 304

Abbildung 132: Kaplan-Meier-Plot für alle UE von besonderem Interesse (Gastrointestinale Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D1 305

Abbildung 133: Kaplan-Meier-Plot für alle UE von besonderem Interesse (Gastrointestinale Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D2 305

Abbildung 134: Kaplan-Meier-Plot für alle UE von besonderem Interesse (Gastrointestinale Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D2 306

Abbildung 135: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) von besonderem Interesse (Gastrointestinale Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Gesamtpopulation 308

Abbildung 136: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) von besonderem Interesse (Gastrointestinale Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Gesamtpopulation 308

Abbildung 137: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) von besonderem Interesse (Gastrointestinale Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D1 309

Abbildung 138: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) von besonderem Interesse (Gastrointestinale Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D1 309

Abbildung 139: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) von besonderem Interesse (Gastrointestinale Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D2 310

Abbildung 140: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) von besonderem Interesse (Gastrointestinale Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D2 310

Abbildung 141: Kaplan-Meier-Plot für schwerwiegende UE von besonderem Interesse (Gastrointestinale Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Gesamtpopulation 312

Abbildung 142: Kaplan-Meier-Plot für schwerwiegende UE von besonderem Interesse (Gastrointestinale Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Gesamtpopulation 312

Abbildung 143: Kaplan-Meier-Plot für schwerwiegende UE von besonderem Interesse (Gastrointestinale Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D1 313

Abbildung 144: Kaplan-Meier-Plot für schwerwiegende UE von besonderem Interesse (Gastrointestinale Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D1 313

Abbildung 145: Kaplan-Meier-Plot für schwerwiegende UE von besonderem Interesse (Gastrointestinale Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D2 314

Abbildung 146: Kaplan-Meier-Plot für schwerwiegende UE von besonderem Interesse (Gastrointestinale Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D2 314

Abbildung 147: Kaplan-Meier-Plot für alle UE von besonderem Interesse (Hepatische Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Gesamtpopulation 318

Abbildung 148: Kaplan-Meier-Plot für alle UE von besonderem Interesse (Hepatische Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Gesamtpopulation 319

Abbildung 149: Kaplan-Meier-Plot für alle UE von besonderem Interesse (Hepatische Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D1 319

Abbildung 150: Kaplan-Meier-Plot für alle UE von besonderem Interesse (Hepatische Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D1 320

Abbildung 151: Kaplan-Meier-Plot für alle UE von besonderem Interesse (Hepatische Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D2 320

Abbildung 152: Kaplan-Meier-Plot für alle UE von besonderem Interesse (Hepatische Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D2 321

Abbildung 153: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) von besonderem Interesse (Hepatische Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Gesamtpopulation 323

Abbildung 154: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) von besonderem Interesse (Hepatische Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Gesamtpopulation 323

Abbildung 155: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) von besonderem Interesse (Hepatische Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D1 324

Abbildung 156: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) von besonderem Interesse (Hepatische Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D1 324

Abbildung 157: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) von besonderem Interesse (Hepatische Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D2 325

Abbildung 158: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) von besonderem Interesse (Hepatische Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D2 325

Abbildung 159: Kaplan-Meier-Plot für schwerwiegende UE von besonderem Interesse (Hepatische Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Gesamtpopulation 327

Abbildung 160: Kaplan-Meier-Plot für schwerwiegende UE von besonderem Interesse (Hepatische Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Gesamtpopulation 328

Abbildung 161: Kaplan-Meier-Plot für schwerwiegende UE von besonderem Interesse (Hepatische Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D1 328

Abbildung 162: Kaplan-Meier-Plot für schwerwiegende UE von besonderem Interesse (Hepatische Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D1 329

Abbildung 163: Kaplan-Meier-Plot für schwerwiegende UE von besonderem Interesse (Hepatische Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D2 329

Abbildung 164: Kaplan-Meier-Plot für schwerwiegende UE von besonderem Interesse (Hepatische Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D2 330

Abbildung 165: Kaplan-Meier-Plot für alle UE von besonderem Interesse (Überempfindlichkeits-/ Infusionsreaktion) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Gesamtpopulation 334

Abbildung 166: Kaplan-Meier-Plot für alle UE von besonderem Interesse (Überempfindlichkeits-/ Infusionsreaktion) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Gesamtpopulation 334

Abbildung 167: Kaplan-Meier-Plot für alle UE von besonderem Interesse (Überempfindlichkeits-/ Infusionsreaktion) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D1 335

Abbildung 168: Kaplan-Meier-Plot für alle UE von besonderem Interesse (Überempfindlichkeits-/ Infusionsreaktion) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D1 335

Abbildung 169: Kaplan-Meier-Plot für alle UE von besonderem Interesse (Überempfindlichkeits-/ Infusionsreaktion) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D2 336

Abbildung 170: Kaplan-Meier-Plot für alle UE von besonderem Interesse (Überempfindlichkeits-/ Infusionsreaktion) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D2 336

Abbildung 171: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) von besonderem Interesse (Überempfindlichkeits-/ Infusionsreaktion) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Gesamtpopulation 338

Abbildung 172: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) von besonderem Interesse (Überempfindlichkeits-/ Infusionsreaktion) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Gesamtpopulation 338

Abbildung 173: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) von besonderem Interesse (Überempfindlichkeits-/ Infusionsreaktion) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D1 339

Abbildung 174: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) von besonderem Interesse (Überempfindlichkeits-/ Infusionsreaktion) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D1 339

Abbildung 175: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) von besonderem Interesse (Überempfindlichkeits-/ Infusionsreaktion) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D2 340

Abbildung 176: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) von besonderem Interesse (Überempfindlichkeits-/ Infusionsreaktion) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D2 340

Abbildung 177: Kaplan-Meier-Plot für schwerwiegende UE von besonderem Interesse (Überempfindlichkeits-/ Infusionsreaktion) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Gesamtpopulation 342

Abbildung 178: Kaplan-Meier-Plot für schwerwiegende UE von besonderem Interesse (Überempfindlichkeits-/ Infusionsreaktion) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Gesamtpopulation 342

Abbildung 179: Kaplan-Meier-Plot für schwerwiegende UE von besonderem Interesse (Überempfindlichkeits-/ Infusionsreaktion) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D1 343

Abbildung 180: Kaplan-Meier-Plot für schwerwiegende UE von besonderem Interesse (Überempfindlichkeits-/ Infusionsreaktion) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D1 343

Abbildung 181: Kaplan-Meier-Plot für schwerwiegende UE von besonderem Interesse (Überempfindlichkeits-/ Infusionsreaktion) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D2 344

Abbildung 182: Kaplan-Meier-Plot für schwerwiegende UE von besonderem Interesse (Überempfindlichkeits-/ Infusionsreaktion) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D2 344

Abbildung 183: Kaplan-Meier-Plot für alle UE von besonderem Interesse (Pulmonale Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Gesamtpopulation 348

Abbildung 184: Kaplan-Meier-Plot für alle UE von besonderem Interesse (Pulmonale Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Gesamtpopulation 348

Abbildung 185: Kaplan-Meier-Plot für alle UE von besonderem Interesse (Pulmonale Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D1 349

Abbildung 186: Kaplan-Meier-Plot für alle UE von besonderem Interesse (Pulmonale Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D1 349

Abbildung 187: Kaplan-Meier-Plot für alle UE von besonderem Interesse (Pulmonale Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D2 350

Abbildung 188: Kaplan-Meier-Plot für alle UE von besonderem Interesse (Pulmonale Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D2 350

Abbildung 189: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) von besonderem Interesse (Pulmonale Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Gesamtpopulation 352

Abbildung 190: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) von besonderem Interesse (Pulmonale Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Gesamtpopulation 352

Abbildung 191: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) von besonderem Interesse (Pulmonale Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D1 353

Abbildung 192: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) von besonderem Interesse (Pulmonale Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D1 353

Abbildung 193: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) von besonderem Interesse (Pulmonale Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D2 354

Abbildung 194: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) von besonderem Interesse (Pulmonale Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D2 354

Abbildung 195: Kaplan-Meier-Plot für schwerwiegende UE von besonderem Interesse (Pulmonale Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Gesamtpopulation 356

Abbildung 196: Kaplan-Meier-Plot für schwerwiegende UE von besonderem Interesse (Pulmonale Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Gesamtpopulation 356

Abbildung 197: Kaplan-Meier-Plot für schwerwiegende UE von besonderem Interesse (Pulmonale Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D1 357

Abbildung 198: Kaplan-Meier-Plot für schwerwiegende UE von besonderem Interesse (Pulmonale Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D1 357

Abbildung 199: Kaplan-Meier-Plot für schwerwiegende UE von besonderem Interesse (Pulmonale Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D2 358

Abbildung 200: Kaplan-Meier-Plot für schwerwiegende UE von besonderem Interesse (Pulmonale Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D2 358

Abbildung 201: Kaplan-Meier-Plot für alle UE von besonderem Interesse (Renale Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Gesamtpopulation 362

Abbildung 202: Kaplan-Meier-Plot für alle UE von besonderem Interesse (Renale Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Gesamtpopulation 363

Abbildung 203: Kaplan-Meier-Plot für alle UE von besonderem Interesse (Renale Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D1 363

Abbildung 204: Kaplan-Meier-Plot für alle UE von besonderem Interesse (Renale Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D1 364

Abbildung 205: Kaplan-Meier-Plot für alle UE von besonderem Interesse (Renale Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D2 364

Abbildung 206: Kaplan-Meier-Plot für alle UE von besonderem Interesse (Renale Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D2 365

Abbildung 207: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) von besonderem Interesse (Renale Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Gesamtpopulation 367

Abbildung 208: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) von besonderem Interesse (Renale Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Gesamtpopulation 367

Abbildung 209: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) von besonderem Interesse (Renale Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D1 368

Abbildung 210: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) von besonderem Interesse (Renale Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D1 368

Abbildung 211: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) von besonderem Interesse (Renale Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D2 369

Abbildung 212: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) von besonderem Interesse (Renale Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D2 369

Abbildung 213: Kaplan-Meier-Plot für schwerwiegende UE von besonderem Interesse (Renale Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Gesamtpopulation 371

Abbildung 214: Kaplan-Meier-Plot für schwerwiegende UE von besonderem Interesse (Renale Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Gesamtpopulation 372

Abbildung 215: Kaplan-Meier-Plot für schwerwiegende UE von besonderem Interesse (Renale Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D1 372

Abbildung 216: Kaplan-Meier-Plot für schwerwiegende UE von besonderem Interesse (Renale Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D1 373

Abbildung 217: Kaplan-Meier-Plot für schwerwiegende UE von besonderem Interesse (Renale Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D2 373

Abbildung 218: Kaplan-Meier-Plot für schwerwiegende UE von besonderem Interesse (Renale Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D2 374

Abbildung 219: Kaplan-Meier-Plot für alle UE von besonderem Interesse (Dermale Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Gesamtpopulation 378

Abbildung 220: Kaplan-Meier-Plot für alle UE von besonderem Interesse (Dermale Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Gesamtpopulation 378

Abbildung 221: Kaplan-Meier-Plot für alle UE von besonderem Interesse (Dermale Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D1 379

Abbildung 222: Kaplan-Meier-Plot für alle UE von besonderem Interesse (Dermale Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D1 379

Abbildung 223: Kaplan-Meier-Plot für alle UE von besonderem Interesse (Dermale Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D2 380

Abbildung 224: Kaplan-Meier-Plot für alle UE von besonderem Interesse (Dermale Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D2 380

Abbildung 225: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) von besonderem Interesse (Dermale Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Gesamtpopulation 382

Abbildung 226: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) von besonderem Interesse (Dermale Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Gesamtpopulation 383

Abbildung 227: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) von besonderem Interesse (Dermale Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D1 383

Abbildung 228: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) von besonderem Interesse (Dermale Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D1 384

Abbildung 229: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) von besonderem Interesse (Dermale Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D2 384

Abbildung 230: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) von besonderem Interesse (Dermale Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D2 385

Abbildung 231: Kaplan-Meier-Plot für schwerwiegende UE von besonderem Interesse (Dermale Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Gesamtpopulation 386

Abbildung 232: Kaplan-Meier-Plot für schwerwiegende UE von besonderem Interesse (Dermale Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Gesamtpopulation 387

Abbildung 233: Kaplan-Meier-Plot für schwerwiegende UE von besonderem Interesse (Dermale Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D1 387

Abbildung 234: Kaplan-Meier-Plot für schwerwiegende UE von besonderem Interesse (Dermale Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D1 388

Abbildung 235: Kaplan-Meier-Plot für schwerwiegende UE von besonderem Interesse (Dermale Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D2 388

Abbildung 236: Kaplan-Meier-Plot für schwerwiegende UE von besonderem Interesse (Dermale Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D2 389

Abbildung 237: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für einen indirekten Vergleich in der Fragestellung D1 783

Abbildung 238: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für einen indirekten Vergleich in der Fragestellung D2 784

Abbildung 239: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib für einen indirekten Vergleich in der Fragestellung D1 785

Abbildung 240: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib für einen indirekten Vergleich in der Fragestellung D2 786

Abbildung 241: Kaplan-Meier-Plot für Gesamtüberleben in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D1 816

Abbildung 242: Kaplan-Meier-Plot für Gesamtüberleben in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D2 817

Abbildung 243: Kaplan-Meier-Plot für Gesamtüberleben in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D2: intermediäres Risiko 817

Abbildung 244: Kaplan-Meier-Plot für Gesamtüberleben in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D2: ungünstiges Risiko 818

Abbildung 245: Kaplan-Meier-Plot für Gesamtüberleben in der Keynote-426-Studie (Datenschnitt 06.01.2020), Subpopulation D1 (Quelle: Powles et al. 2020) 820

Abbildung 246: Kaplan-Meier-Plot für Gesamtüberleben in der Keynote-426-Studie (Datenschnitt 06.01.2020), Subpopulation D2 (Quelle: Powles et al. 2020) 820

Abbildung 247: Kaplan-Meier-Plot für progressionsfreies Überleben in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D1 827

Abbildung 248: Kaplan-Meier-Plot für progressionsfreies Überleben in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D2 828
Abbildung 249: Kaplan-Meier-Plot für progressionsfreies Überleben in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D2: intermediäres Risiko 828
Abbildung 250: Kaplan-Meier-Plot für progressionsfreies Überleben in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D2: ungünstiges Risiko 829
Abbildung 251: Kaplan-Meier-Plot für progressionsfreies Überleben in der Keynote-426-Studie (Datenschnitt 06.01.2020), Subpopulation D1 (Quelle: Powles et al. 2020) 831
Abbildung 252: Kaplan-Meier-Plot für progressionsfreies Überleben in der Keynote-426-Studie (Datenschnitt 06.01.2020), Subpopulation D2 (Quelle: Powles et al. 2020) 831
Abbildung 253: Kaplan-Meier-Plot für UE ohne Erfassung der Grunderkrankung mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D1 840
Abbildung 254: Kaplan-Meier-Plot für UE ohne Erfassung der Grunderkrankung mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D2 841
Abbildung 255: Kaplan-Meier-Plot für SUE ohne Erfassung der Grunderkrankung mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D1 842
Abbildung 256: Kaplan-Meier-Plot für SUE ohne Erfassung der Grunderkrankung mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D2 843
Abbildung 257: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ohne Erfassung der Grunderkrankung mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D1 844
Abbildung 258: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ohne Erfassung der Grunderkrankung mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D2 845
Abbildung 259: Kaplan-Meier-Plot für UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung der Grunderkrankung mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D1 846
Abbildung 260: Kaplan-Meier-Plot für UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung der Grunderkrankung mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D2 847
Abbildung 261: Flussdiagramm der Patientenpopulation der Studie CA2099ER (CheckMate 9ER) 1063
Abbildung 262: Flussdiagramm der Patientenpopulation der Studie Keynote-426 1080
Abbildung 303: Kaplan-Meier-Plot für UE ohne Erfassung der Grunderkrankung mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Gesamtpopulation 1165

Abbildung 304: Kaplan-Meier-Plot für UE ohne Erfassung der Grunderkrankung mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Gesamtpopulation ... 1166
Abbildung 305: Kaplan-Meier-Plot für UE ohne Erfassung der Grunderkrankung mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D1 ... 1166
Abbildung 306: Kaplan-Meier-Plot für UE ohne Erfassung der Grunderkrankung mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D1 ... 1167
Abbildung 307: Kaplan-Meier-Plot für UE ohne Erfassung der Grunderkrankung mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D2 ... 1167
Abbildung 308: Kaplan-Meier-Plot für UE ohne Erfassung der Grunderkrankung mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D2 ... 1168
Abbildung 309: Kaplan-Meier-Plot für SUE ohne Erfassung der Grunderkrankung mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Gesamtpopulation ... 1169
Abbildung 310: Kaplan-Meier-Plot für SUE ohne Erfassung der Grunderkrankung mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Gesamtpopulation ... 1169
Abbildung 311: Kaplan-Meier-Plot für SUE ohne Erfassung der Grunderkrankung mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D1 ... 1170
Abbildung 312: Kaplan-Meier-Plot für SUE ohne Erfassung der Grunderkrankung mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D1 ... 1171
Abbildung 313: Kaplan-Meier-Plot für SUE ohne Erfassung der Grunderkrankung mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D2 ... 1171
Abbildung 314: Kaplan-Meier-Plot für SUE ohne Erfassung der Grunderkrankung mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D2 ... 1172
Abbildung 315: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ohne Erfassung der Grunderkrankung mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Gesamtpopulation ... 1173
Abbildung 316: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ohne Erfassung der Grunderkrankung mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Gesamtpopulation ... 1173
Abbildung 317: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ohne Erfassung der Grunderkrankung mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D1 ... 1174

Abbildung 318: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ohne Erfassung der Grunderkrankung mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D1 1174

Abbildung 319: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ohne Erfassung der Grunderkrankung mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D2 1175

Abbildung 320: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ohne Erfassung der Grunderkrankung mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D2 1175

Abbildung 321: Kaplan-Meier-Plot für UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung der Grunderkrankung mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Gesamtpopulation 1176

Abbildung 322: Kaplan-Meier-Plot für UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung der Grunderkrankung mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Gesamtpopulation 1176

Abbildung 323: Kaplan-Meier-Plot für UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung der Grunderkrankung mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D1 1177

Abbildung 324: Kaplan-Meier-Plot für UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung der Grunderkrankung mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D1 1177

Abbildung 325: Kaplan-Meier-Plot für UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung der Grunderkrankung mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D2 1178

Abbildung 326: Kaplan-Meier-Plot für UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung der Grunderkrankung mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D2 1178

Abbildung 327: Kaplan-Meier-Plot für UE mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Gesamtpopulation 1181

Abbildung 328: Kaplan-Meier-Plot für UE mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Gesamtpopulation 1182

Abbildung 329: Kaplan-Meier-Plot für UE mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D1 1182

Abbildung 330: Kaplan-Meier-Plot für UE mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D1 1183

Abbildung 331: Kaplan-Meier-Plot für UE mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D2 1183

Abbildung 332: Kaplan-Meier-Plot für UE mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D2 1184

Abbildung 333: Kaplan-Meier-Plot für SUE mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Gesamtpopulation 1184

Abbildung 334: Kaplan-Meier-Plot für SUE mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Gesamtpopulation 1185
Abbildung 335: Kaplan-Meier-Plot für SUE mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D1 1185
Abbildung 336: Kaplan-Meier-Plot für SUE mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D1 1186
Abbildung 337: Kaplan-Meier-Plot für SUE mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D2 1186
Abbildung 338: Kaplan-Meier-Plot für SUE mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D2 1187
Abbildung 339: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Gesamtpopulation 1187
Abbildung 340: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Gesamtpopulation 1188
Abbildung 341: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D1 1188
Abbildung 342: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D1 1189
Abbildung 343: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D2 1189
Abbildung 344: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D2 1190
Abbildung 345: Kaplan-Meier-Plot für UE, die zum Therapieabbruch führen, mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Gesamtpopulation 1190
Abbildung 346: Kaplan-Meier-Plot für UE, die zum Therapieabbruch führen, mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Gesamtpopulation 1191
Abbildung 347: Kaplan-Meier-Plot für UE, die zum Therapieabbruch führen, mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D1 1191
Abbildung 348: Kaplan-Meier-Plot für UE, die zum Therapieabbruch führen, mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D1 1192
Abbildung 349: Kaplan-Meier-Plot für UE, die zum Therapieabbruch führen, mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D2 1192

Abbildung 350: Kaplan-Meier-Plot für UE, die zum Therapieabbruch führen, mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D2 ... 1193
Abbildung 351: Kaplan-Meier-Plot für alle UE von besonderem Interesse (Endokrine Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Gesamtpopulation ... 1195
Abbildung 352: Kaplan-Meier-Plot für alle UE von besonderem Interesse (Endokrine Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Gesamtpopulation ... 1196
Abbildung 353: Kaplan-Meier-Plot für alle UE von besonderem Interesse (Endokrine Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D1 ... 1196
Abbildung 354: Kaplan-Meier-Plot für alle UE von besonderem Interesse (Endokrine Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D1 ... 1197
Abbildung 355: Kaplan-Meier-Plot für alle UE von besonderem Interesse (Endokrine Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D2 ... 1197
Abbildung 356: Kaplan-Meier-Plot für alle UE von besonderem Interesse (Endokrine Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D2 ... 1198
Abbildung 357: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) von besonderem Interesse (Endokrine Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Gesamtpopulation ... 1199
Abbildung 358: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) von besonderem Interesse (Endokrine Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Gesamtpopulation ... 1199
Abbildung 359: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) von besonderem Interesse (Endokrine Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D1 ... 1200
Abbildung 360: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) von besonderem Interesse (Endokrine Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D1 ... 1200
Abbildung 361: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) von besonderem Interesse (Endokrine Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D2 ... 1201
Abbildung 362: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) von besonderem Interesse (Endokrine Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D2 ... 1201
Abbildung 363: Kaplan-Meier-Plot für schwerwiegende UE von besonderem Interesse (Endokrine Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Gesamtpopulation ... 1202

Abbildung 364: Kaplan-Meier-Plot für schwerwiegende UE von besonderem Interesse (Endokrine Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Gesamtpopulation 1202

Abbildung 365: Kaplan-Meier-Plot für schwerwiegende UE von besonderem Interesse (Endokrine Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D1 1203

Abbildung 366: Kaplan-Meier-Plot für schwerwiegende UE von besonderem Interesse (Endokrine Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D1 1203

Abbildung 367: Kaplan-Meier-Plot für schwerwiegende UE von besonderem Interesse (Endokrine Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D2 1204

Abbildung 368: Kaplan-Meier-Plot für schwerwiegende UE von besonderem Interesse (Endokrine Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D2 1204

Abbildung 369: Kaplan-Meier-Plot für alle UE von besonderem Interesse (Gastrointestinale Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Gesamtpopulation 1207

Abbildung 370: Kaplan-Meier-Plot für alle UE von besonderem Interesse (Gastrointestinale Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Gesamtpopulation 1207

Abbildung 371: Kaplan-Meier-Plot für alle UE von besonderem Interesse (Gastrointestinale Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D1 1208

Abbildung 372: Kaplan-Meier-Plot für alle UE von besonderem Interesse (Gastrointestinale Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D1 1208

Abbildung 373: Kaplan-Meier-Plot für alle UE von besonderem Interesse (Gastrointestinale Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D2 1209

Abbildung 374: Kaplan-Meier-Plot für alle UE von besonderem Interesse (Gastrointestinale Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D2 1209

Abbildung 375: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) von besonderem Interesse (Gastrointestinale Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Gesamtpopulation 1210

Abbildung 376: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) von besonderem Interesse (Gastrointestinale Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Gesamtpopulation 1210

Abbildung 377: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) von besonderem Interesse (Gastrointestinale Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D1 1211

Abbildung 378: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) von besonderem Interesse (Gastrointestinale Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D1 1211

Abbildung 379: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) von besonderem Interesse (Gastrointestinale Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D2 1212

Abbildung 380: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) von besonderem Interesse (Gastrointestinale Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D2 1212

Abbildung 381: Kaplan-Meier-Plot für schwerwiegende UE von besonderem Interesse (Gastrointestinale Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Gesamtpopulation 1213

Abbildung 382: Kaplan-Meier-Plot für schwerwiegende UE von besonderem Interesse (Gastrointestinale Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Gesamtpopulation 1213

Abbildung 383: Kaplan-Meier-Plot für schwerwiegende UE von besonderem Interesse (Gastrointestinale Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D1 1214

Abbildung 384: Kaplan-Meier-Plot für schwerwiegende UE von besonderem Interesse (Gastrointestinale Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D1 1214

Abbildung 385: Kaplan-Meier-Plot für schwerwiegende UE von besonderem Interesse (Gastrointestinale Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D2 1215

Abbildung 386: Kaplan-Meier-Plot für schwerwiegende UE von besonderem Interesse (Gastrointestinale Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D2 1215

Abbildung 387: Kaplan-Meier-Plot für alle UE von besonderem Interesse (Hepatische Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Gesamtpopulation 1218

Abbildung 388: Kaplan-Meier-Plot für alle UE von besonderem Interesse (Hepatische Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Gesamtpopulation 1218

Abbildung 389: Kaplan-Meier-Plot für alle UE von besonderem Interesse (Hepatische Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D1 1219

Abbildung 390: Kaplan-Meier-Plot für alle UE von besonderem Interesse (Hepatische Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D1 1219

Abbildung 391: Kaplan-Meier-Plot für alle UE von besonderem Interesse (Hepatische Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D2 1220

Abbildung 392: Kaplan-Meier-Plot für alle UE von besonderem Interesse (Hepatische Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D2 1220

Abbildung 393: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) von besonderem Interesse (Hepatische Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Gesamtpopulation 1221

Abbildung 394: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) von besonderem Interesse (Hepatische Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Gesamtpopulation 1221

Abbildung 395: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) von besonderem Interesse (Hepatische Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D1 1222

Abbildung 396: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) von besonderem Interesse (Hepatische Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D1 1222

Abbildung 397: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) von besonderem Interesse (Hepatische Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D2 1223

Abbildung 398: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) von besonderem Interesse (Hepatische Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D2 1223

Abbildung 399: Kaplan-Meier-Plot für schwerwiegende UE von besonderem Interesse (Hepatische Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Gesamtpopulation 1224

Abbildung 400: Kaplan-Meier-Plot für schwerwiegende UE von besonderem Interesse (Hepatische Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Gesamtpopulation 1224

Abbildung 401: Kaplan-Meier-Plot für schwerwiegende UE von besonderem Interesse (Hepatische Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D1 1225

Abbildung 402: Kaplan-Meier-Plot für schwerwiegende UE von besonderem Interesse (Hepatische Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D1 1225

Abbildung 403: Kaplan-Meier-Plot für schwerwiegende UE von besonderem Interesse (Hepatische Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D2 1226

Abbildung 404: Kaplan-Meier-Plot für schwerwiegende UE von besonderem Interesse (Hepatische Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D2 1226

Abbildung 405: Kaplan-Meier-Plot für alle UE von besonderem Interesse (Überempfindlichkeits-/ Infusionsreaktion) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Gesamtpopulation 1229

Abbildung 406: Kaplan-Meier-Plot für alle UE von besonderem Interesse (Überempfindlichkeits-/ Infusionsreaktion) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Gesamtpopulation 1229

Abbildung 407: Kaplan-Meier-Plot für alle UE von besonderem Interesse (Überempfindlichkeits-/ Infusionsreaktion) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D1 1230

Abbildung 408: Kaplan-Meier-Plot für alle UE von besonderem Interesse (Überempfindlichkeits-/ Infusionsreaktion) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D1 1230

Abbildung 409: Kaplan-Meier-Plot für alle UE von besonderem Interesse (Überempfindlichkeits-/ Infusionsreaktion) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D2 1231

Abbildung 410: Kaplan-Meier-Plot für alle UE von besonderem Interesse (Überempfindlichkeits-/ Infusionsreaktion) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D2 1231

Abbildung 411: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) von besonderem Interesse (Überempfindlichkeits-/ Infusionsreaktion) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Gesamtpopulation 1232

Abbildung 412: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) von besonderem Interesse (Überempfindlichkeits-/ Infusionsreaktion) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Gesamtpopulation 1232

Abbildung 413: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) von besonderem Interesse (Überempfindlichkeits-/ Infusionsreaktion) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D1 1233

Abbildung 414: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) von besonderem Interesse (Überempfindlichkeits-/ Infusionsreaktion) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D1 1233

Abbildung 415: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) von besonderem Interesse (Überempfindlichkeits-/ Infusionsreaktion) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D2 1234

Abbildung 416: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) von besonderem Interesse (Überempfindlichkeits-/ Infusionsreaktion) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D2 1234

Abbildung 417: Kaplan-Meier-Plot für schwerwiegende UE von besonderem Interesse (Überempfindlichkeits-/ Infusionsreaktion) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Gesamtpopulation 1235

Abbildung 418: Kaplan-Meier-Plot für schwerwiegende UE von besonderem Interesse (Überempfindlichkeits-/ Infusionsreaktion) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Gesamtpopulation 1235

Abbildung 419: Kaplan-Meier-Plot für schwerwiegende UE von besonderem Interesse (Überempfindlichkeits-/ Infusionsreaktion) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D1 1236

Abbildung 420: Kaplan-Meier-Plot für schwerwiegende UE von besonderem Interesse (Überempfindlichkeits-/ Infusionsreaktion) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D1 1236

Abbildung 421: Kaplan-Meier-Plot für schwerwiegende UE von besonderem Interesse (Überempfindlichkeits-/ Infusionsreaktion) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D2 1237

Abbildung 422: Kaplan-Meier-Plot für schwerwiegende UE von besonderem Interesse (Überempfindlichkeits-/ Infusionsreaktion) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D2 1237

Abbildung 423: Kaplan-Meier-Plot für alle UE von besonderem Interesse (Pulmonale Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Gesamtpopulation 1240

Abbildung 424: Kaplan-Meier-Plot für alle UE von besonderem Interesse (Pulmonale Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Gesamtpopulation 1240

Abbildung 425: Kaplan-Meier-Plot für alle UE von besonderem Interesse (Pulmonale Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D1 1241

Abbildung 426: Kaplan-Meier-Plot für alle UE von besonderem Interesse (Pulmonale Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D1 1241

Abbildung 427: Kaplan-Meier-Plot für alle UE von besonderem Interesse (Pulmonale Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D2 1242

Abbildung 428: Kaplan-Meier-Plot für alle UE von besonderem Interesse (Pulmonale Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D2 1242

Abbildung 429: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) von besonderem Interesse (Pulmonale Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Gesamtpopulation 1243

Abbildung 430: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) von besonderem Interesse (Pulmonale Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Gesamtpopulation 1243

Abbildung 431: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) von besonderem Interesse (Pulmonale Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D1 1244

Abbildung 432: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) von besonderem Interesse (Pulmonale Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D1 1244

Abbildung 433: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) von besonderem Interesse (Pulmonale Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D2 1245

Abbildung 434: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) von besonderem Interesse (Pulmonale Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D2 ... 1245

Abbildung 435: Kaplan-Meier-Plot für schwerwiegende UE von besonderem Interesse (Pulmonale Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Gesamtpopulation ... 1246

Abbildung 436: Kaplan-Meier-Plot für schwerwiegende UE von besonderem Interesse (Pulmonale Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Gesamtpopulation ... 1246

Abbildung 437: Kaplan-Meier-Plot für schwerwiegende UE von besonderem Interesse (Pulmonale Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D1 ... 1247

Abbildung 438: Kaplan-Meier-Plot für schwerwiegende UE von besonderem Interesse (Pulmonale Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D1 ... 1247

Abbildung 439: Kaplan-Meier-Plot für schwerwiegende UE von besonderem Interesse (Pulmonale Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D2 ... 1248

Abbildung 440: Kaplan-Meier-Plot für schwerwiegende UE von besonderem Interesse (Pulmonale Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D2 ... 1248

Abbildung 441: Kaplan-Meier-Plot für alle UE von besonderem Interesse (Renale Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Gesamtpopulation ... 1251

Abbildung 442: Kaplan-Meier-Plot für alle UE von besonderem Interesse (Renale Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Gesamtpopulation ... 1251

Abbildung 443: Kaplan-Meier-Plot für alle UE von besonderem Interesse (Renale Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D1 ... 1252

Abbildung 444: Kaplan-Meier-Plot für alle UE von besonderem Interesse (Renale Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D1 ... 1252

Abbildung 445: Kaplan-Meier-Plot für alle UE von besonderem Interesse (Renale Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D2 ... 1253

Abbildung 446: Kaplan-Meier-Plot für alle UE von besonderem Interesse (Renale Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D2 ... 1253

Abbildung 447: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) von besonderem Interesse (Renale Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Gesamtpopulation ... 1254

Abbildung 448: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) von besonderem Interesse (Renale Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Gesamtpopulation 1254

Abbildung 449: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) von besonderem Interesse (Renale Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D1 1255

Abbildung 450: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) von besonderem Interesse (Renale Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D1 1255

Abbildung 451: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) von besonderem Interesse (Renale Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D2 1256

Abbildung 452: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) von besonderem Interesse (Renale Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D2 1256

Abbildung 453: Kaplan-Meier-Plot für schwerwiegende UE von besonderem Interesse (Renale Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Gesamtpopulation 1257

Abbildung 454: Kaplan-Meier-Plot für schwerwiegende UE von besonderem Interesse (Renale Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Gesamtpopulation 1257

Abbildung 455: Kaplan-Meier-Plot für schwerwiegende UE von besonderem Interesse (Renale Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D1 1258

Abbildung 456: Kaplan-Meier-Plot für schwerwiegende UE von besonderem Interesse (Renale Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D1 1258

Abbildung 457: Kaplan-Meier-Plot für schwerwiegende UE von besonderem Interesse (Renale Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D2 1259

Abbildung 458: Kaplan-Meier-Plot für schwerwiegende UE von besonderem Interesse (Renale Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D2 1259

Abbildung 459: Kaplan-Meier-Plot für alle UE von besonderem Interesse (Dermale Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Gesamtpopulation 1262

Abbildung 460: Kaplan-Meier-Plot für alle UE von besonderem Interesse (Dermale Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Gesamtpopulation 1262

Abbildung 461: Kaplan-Meier-Plot für alle UE von besonderem Interesse (Dermale Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D1 1263

Abbildung 462: Kaplan-Meier-Plot für alle UE von besonderem Interesse (Dermale Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D1 1263

Abbildung 463: Kaplan-Meier-Plot für alle UE von besonderem Interesse (Dermale Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D2 1264

Abbildung 464: Kaplan-Meier-Plot für alle UE von besonderem Interesse (Dermale Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D2 1264

Abbildung 465: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) von besonderem Interesse (Dermale Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Gesamtpopulation 1265

Abbildung 466: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) von besonderem Interesse (Dermale Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Gesamtpopulation 1265

Abbildung 467: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) von besonderem Interesse (Dermale Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D1 1266

Abbildung 468: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) von besonderem Interesse (Dermale Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D1 1266

Abbildung 469: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) von besonderem Interesse (Dermale Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D2 1267

Abbildung 470: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) von besonderem Interesse (Dermale Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D2 1267

Abbildung 471: Kaplan-Meier-Plot für schwerwiegende UE von besonderem Interesse (Dermale Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Gesamtpopulation 1268

Abbildung 472: Kaplan-Meier-Plot für schwerwiegende UE von besonderem Interesse (Dermale Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Gesamtpopulation 1268

Abbildung 473: Kaplan-Meier-Plot für schwerwiegende UE von besonderem Interesse (Dermale Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D1 1269

Abbildung 474: Kaplan-Meier-Plot für schwerwiegende UE von besonderem Interesse (Dermale Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D1 1269

Abbildung 475: Kaplan-Meier-Plot für schwerwiegende UE von besonderem Interesse (Dermale Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D2 1270

Abbildung 476: Kaplan-Meier-Plot für schwerwiegende UE von besonderem Interesse (Dermale Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D2..... 1270

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AIDS	Erworbenes Immundefizienzsyndrom (Acquired Immune Deficiency Syndrome)
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AMIS	Arzneimittel-Informationssystem
AntiA	Antiangiogenesis
AST	Aspartat-Aminotransferase
AXL	Growth arrest specific 6-Rezeptor
BICR	Verblindetes unabhängiges zentrales Review (blinded independent central review)
BMS	Bristol-Myers Squibb
BOR	Bestes Gesamtansprechen (best overall response)
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CPS	Kombinierter positiver Score
CR	Komplettes Ansprechen (complete response)
CRF	Case Report Form
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTLA-4	Cytotoxic T-lymphocyte-associated Protein 4
DBL	Datenbankschluss (Database lock)
DCR	Krankheitskontrollrate
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
dl	Deziliter
DoR	Dauer des objektiven Ansprechens (duration of response)
DRS-E	Disease-Related Symptoms-Emotional
DRS-P	Disease-Related Symptoms-Physical
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency
EQ-5D-3L	European Quality of Life 5 Dimensions-3 level questionaire
EQ-5D VAS	European Quality of Life 5 Dimensions Visual Analogue Scale

Abkürzung	Bedeutung
EU	Europäische Union
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
EuroQoL	International research group European Quality of Life
FACT-G	Functional Assessment of Cancer Therapy – General
FKSI	Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index
FKSI-DRS	Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-Disease-Related Symptom Subscale
FPFV	Erste Patientenvisite (first patient first visit)
FWB	General Function and Well-Being
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HCG	Humanes Choriongonadotropin
HCV-RNA	Hepatitis C Ribonukleinsäure
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HR	Hazard ratio
HRQoL	Gesundheitsbezogenen Lebensqualität (health-related quality of life)
HSD	Hwang-Shih-DeCani
IA	Interimsanalyse
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IEC	Independent Ethics Committee
IHC	Immunhistochemisch
IMAE	Immunvermitteltes unerwünschtes Ereignis
IMDC	International Metastatic RCC Database Consortium
INR	International normalized ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRB	Institutional Review Board
IRT	Interactive Response Technology
ITT	Intention to treat
i.v.	intravenös
IVRS	Interactive voice response system
IWRS	Interactive web response system
KI	Konfidenzintervall
KM	Kaplan-Meier

Abkürzung	Bedeutung
KPS	Karnofsky performance status
LDH	L-Lactatdehydrogenase
LLN	Untergrenze des Normwerts (lower limit of normal)
LMWH	Niedermolekulares Heparin (low-molecular-weight heparin)
LPLV	Letzte Patientenvisite (last patient last visit)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
LS-Means	Least square means
MET	Hepatozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptorprotein
MID	Minimal important difference
MMRM	Gemischtes Modell für wiederholte Messungen (Mixed effect Model Repeat Measurement)
mRCC	Metastasiertes Nierenzellkarzinom
MRI	Magnetresonanztomographie
MTC	Mixed Treatment Comparison
MTKI	Multi-Target-Tyrosinkinase-Inhibitor
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI	National Cancer Institute
NFKSI-19	National Comprehensive Cancer Network/Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index 19
OR	Odds ratio
ORR	Gesamtansprechrate (overall response rate)
OS	Gesamtüberleben (overall survival)
PD-L1	Programmed death-ligand 1
per os	oral
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression free survival)
PR	Partielles Ansprechen (partial response)
PRO	Patientenberichtete Endpunkte (patient reported outcomes)
PROMIS	Patient-reported outcomes measurement information system
PT	Preferred Terms nach MedDRA
QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30
RCC	Nierenzellkarzinom (Renal cell carcinoma)
RCC-SI	Renal cell carcinoma - symptom index

Abkürzung	Bedeutung
RCT	Randomized Controlled Trial
RD	Risikodifferenz
RECIST	Response evaluation criteria in solid tumors
RET	Rearranged during transfection
ROW	Rest der Welt
RR	Relatives Risiko
SBP	Systolic Blood Pressure
SD	Standardabweichung
SGB	Sozialgesetzbuch
SJS	Stevens-Johnson-Syndrom
SMD	Standardisierte mittlere Differenzen
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	System Organ Class nach MedDRA
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TEN	Lyell-Syndrom (Toxic epidermal necrolysis)
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TSE	Treatment Side Effects
TTR	Zeit bis zum Ansprechen (time to response)
UE	Unerwünschtes Ereignis
UK	Vereinigtes Königreich (United Kingdom)
ULN	Obergrenze des Normwerts (upper limit of normal)
VEGF	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor
VEGFR	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor-Rezeptor
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organization
ZNS	Zentralnervensystem
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

– Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)

– Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)

– Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)

– eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)

– ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen und Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab zur Behandlung des fortgeschrittenen oder metastasierten Nierenzellkarzinoms (renal cell carcinoma, RCC) bei nicht vorbehandelten Erwachsenen gegenüber Sunitinib und der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte (siehe 4.2.5.2) auf Basis von randomisierten, kontrollierten klinischen Studien.

Der G-BA empfiehlt in Abhängigkeit vom Risikoprofil der Patienten die folgenden Therapieoptionen als zVT (G-BA 2021):

D1. Patienten mit günstiger Prognose (IMDC-Score 0): Vergleichstherapie Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib

D2. Patienten mit intermediärer oder ungünstiger Prognose (IMDC-Score ≥ 1): Vergleichstherapie Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab oder Avelumab in Kombination mit Axitinib (nur für Patienten mit ungünstigem Risikoprofil) oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab

Mit der Studie Checkmate 9ER (CA2099ER) liegt eine direkt vergleichende Studie von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab gegenüber Sunitinib vor. In der Studie sind Patienten mit günstigem, intermediärem und ungünstigem Risikoprofil nach IMDC-Kriterien eingeschlossen. Es liegt keine direkt vergleichende Studie gegenüber Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib (für alle Risikoprofile) oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (für intermediäres oder ungünstiges Risikoprofil) oder Avelumab in Kombination mit Axitinib (für ungünstiges Risikoprofil) vor.

Für die Bewertung des Zusatznutzens werden somit Daten aus einer randomisierten kontrollierten Studie (RCT) und jeweils eines indirekten Vergleichs für Population D1 und D2 unter Berücksichtigung der patientenrelevanten Endpunkte Mortalität, Morbidität, Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Verringerung der Nebenwirkungen herangezogen.

Datenquellen

Es wurde eine umfassende Informationsbeschaffung zur Identifizierung aller verfügbaren RCTs zu dem zu bewertenden Arzneimittel Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab und der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie oder Sunitinib im betrachteten Anwendungsgebiet durchgeführt (siehe Abschnitt 4.3.1.1). Es wurde sowohl eine systematische Literaturrecherche in den Datenbanken Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), Excerpta Medica Database (EMBASE) und Cochrane Central Register of Controlled Trials, als auch eine Studienregistersuche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO)-

International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) und European Union Clinical Trials Register (EU-CTR). Zusätzlich wurde eine Suche nach anderweitig bereits identifizierten Studien in den Studienergebnisdatenbanken Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (EMA) und Arzneimittel-Informationssystem (AMIS), wie auch auf der Seite des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) durchgeführt. Die dabei identifizierte Studie CheckMate 9ER wurde für die Quantifizierung des Zusatznutzens von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab im Vergleich zu Sunitinib und im indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib in den Fragestellungen D1 und D2 herangezogen. Für das Dossier werden die Ergebnisse der Datenschnitte vom 30.03.2020 und 10.09.2020 verwendet. Die Ergebnisse sind dem Studienbericht und zusätzlichen für das Dossier angefertigten Analysen entnommen. Die CheckMate 9ER-Studie ist eine randomisierte, offene, aktivkontrollierte, multizentrische, Phase III-Studie (siehe Abschnitt 4.3.1.2).

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Es wurden Ein- und Ausschlusskriterien definiert, um diejenigen Studien zu identifizieren, welche für die Beantwortung der in Abschnitt 4.2.1 dargelegten Fragestellung geeignet sind. Die Selektionskriterien beziehen sich auf die Patientenpopulation, die Intervention, die Vergleichstherapie, auf Studienendpunkte sowie das Studiendesign, den Publikationstyp und die Studiendauer.

Für Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurden für direkte sowie indirekte Vergleiche die in Tabelle 4-A (Fragestellung D1) und Tabelle 4-B (Fragestellung D2) definierten Einschlusskriterien herangezogen. Dabei kam für indirekte Vergleiche jeweils nur Sunitinib als Brückenkomparator in Frage.

Für RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie für einen indirekten Vergleich wurden für die Fragestellungen D1 und D2 die in Tabelle 4-I und Tabelle 4-D beschriebenen Einschlusskriterien berücksichtigt.

Tabelle 4-A: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Fragestellung D1 (RCT und RCT für indirekte Vergleiche)

	Einschlusskriterium (Nichterfüllung führt automatisch zum Ausschluss)	**Ausschlusskriterium**
E1[a] Patientenpopulation	Nicht-vorbehandelte, erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem RCC und günstigem Risikoprofil nach IMDC Kriterien	Vorbehandlung, intermediäres oder ungünstiges Risikoprofil nach IMDC-Kriterien
E2 Intervention	**Kombinationstherapie Cabozantinib und Nivolumab** Cabozantinib in der zugelassenen Dosierung: Einmal täglich 40 mg per os. Nivolumab in der zugelassenen Dosierung: 240 mg i.v. alle zwei Wochen oder 480 mg i.v. alle vier Wochen.	Andere Wirkstoffe oder andere Wirkstoffkombinationen, Monotherapie. Anwendung nicht in zulassungskonformer Dosierung oder Schema

	Einschlusskriterium (Nichterfüllung führt automatisch zum Ausschluss)	**Ausschlusskriterium**
	Möglichkeit der Dosisreduktion entsprechend der Fachinformationen (Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA 2021a; Ipsen Pharma GmbH 2021).	
E3 Vergleichstherapie	**Kombinationstherapie Pembrolizumab und Axitinib** Pembrolizumab in der zugelassenen Dosierung: 200 mg i.v. alle drei Wochen über 30 Minuten. Axitinib in der zugelassenen Dosierung: Zweimal täglich 5 mg per os. Möglichkeit der Dosisanpassung entsprechend der Fachinformationen (Merck Sharp & Dohme Corp. 2020a, 2020b; Pfizer Pharma GmbH 2020a) oder **Sunitinib** in der zugelassenen Dosierung: Einmal täglich 50 mg per os für 4 aufeinanderfolgende Wochen, gefolgt von einer 2-wöchigen Pause Gemäß Fachinformation kann die Therapie abhängig von der individuellen Sicherheit und Verträglichkeit eine Dosierungsanpassung in 12,5-mg-Schritten erfordern (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation) (Pfizer Pharma GmbH 2020b)	Andere Wirkstoffe oder anderer Wirkstoffkombinationen, Anwendung nicht in zulassungskonformer Dosierung oder Schema
E4 Studienendpunkte	Es werden Ergebnisse (Effektschätzer und Streumaße) für mindestens einen patientenrelevanten Endpunkt aus den folgenden Kategorien berichtet: • Mortalität • Morbidität / Symptomatik • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Unerwünschte Ereignisse	Keine patientenrelevanten Endpunkte dargestellt
E5 Studiendesign	RCT	Präklinische *in vitro*- und *in vivo*-Studien, nicht randomisierte und/oder nicht kontrollierte Studien
E6 Publikationstyp	Verfügbares Dokument (Vollpublikation, Studienbericht oder Registereintrag etc.), das entsprechend den Kriterien des CONSORT Statements genügende und für die Beantwortung der Dossierfragestellung relevante Primärdaten enthält	Abstracts, narrative Reviews, Letter, Kommentare und andere Sekundärpublikationen Nicht den CONSORT Kriterien entsprechende Publikationen Registereinträge ohne berichtete Ergebnisse
E7 Studiendauer	Keine Einschränkung	

	Einschlusskriterium (Nichterfüllung führt automatisch zum Ausschluss)	**Ausschlusskriterium**
CONSORT: Consolidated standards of reporting trials; per os: oral; RCC: Renal cell carcinoma; RCT: Randomized controlled trial; VerfO: Verfahrensordnung a: Das Einschlusskriterium wurde als erfüllt angesehen, wenn es bei mindestens 80 % der in der Studie eingeschlossenen Patienten zutraf bzw. eine separate Auswertung der relevanten Population vorlag (IQWiG 2020a).		

Tabelle 4-B: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Fragestellung D2 (RCT und RCT für indirekte Vergleiche)

	Einschlusskriterium (Nichterfüllung führt automatisch zum Ausschluss)	**Ausschlusskriterium**
E1[a] Patientenpopulation	Nicht-vorbehandelte, erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem RCC und intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil nach IMDC Kriterien	Vorbehandlung, günstiges Risikoprofil nach IMDC-Kriterien
E2 Intervention	**Kombinationstherapie Cabozantinib und Nivolumab** Cabozantinib in der zugelassenen Dosierung: Einmal täglich 40 mg per os. Nivolumab in der zugelassenen Dosierung: 240 mg i.v. alle zwei Wochen oder 480 mg i.v. alle vier Wochen. Möglichkeit der Dosisreduktion entsprechend der Fachinformationen (Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA 2021a; Ipsen Pharma GmbH 2021).	Andere Wirkstoffe oder anderer Wirkstoffkombinationen, Monotherapie. Anwendung nicht in zulassungskonformer Dosierung oder Schema
E3 Vergleichstherapie	**Kombinationstherapie Pembrolizumab und Axitinib** Pembrolizumab in der zugelassenen Dosierung: 200 mg i.v. alle drei Wochen über 30 Minuten. Axitinib in der zugelassenen Dosierung: Zweimal täglich 5 mg per os. Möglichkeit der Dosisanpassung entsprechend der Fachinformationen (Merck Sharp & Dohme Corp. 2020a, 2020b; Pfizer Pharma GmbH 2020a). oder **Kombinationstherapie Nivolumab und Ipilimumab** Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab in der zugelassenen Dosierung: 3 mg/kg Nivolumab + 1 mg/kg Ipilimumab i.v. über 30 Minuten alle drei Wochen für die ersten vier Dosen.	Andere Wirkstoffe oder andere Wirkstoffkombinationen, Anwendung nicht in zulassungskonformer Dosierung oder Schema

	Einschlusskriterium (Nichterfüllung führt automatisch zum Ausschluss)	**Ausschlusskriterium**
	Anschließend Nivolumab als Monotherapie: 240 mg i.v. alle zwei Wochen über 30 Minuten oder 480 mg i.v. alle vier Wochen über 60 Minuten. Gemäß Fachinformationen werden keine Dosisanpassungen empfohlen (Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA 2021a, 2021b). oder **Kombinationstherapie Avelumab und Axitinib** (nur für Patienten mit ungünstigem Risikoprofil) Avelumab in der zugelassenen Dosierung: 800 mg i.v. alle zwei Wochen über 60 Minuten. Axitinib in der zugelassenen Dosierung: Zweimal täglich 5 mg per os. Gemäß Fachinformation von Avelumab werden keine Dosisanpassungen empfohlen (Merck KGaA 2021). Möglichkeit der Dosisanpassung von Axitinib entsprechend der Fachinformation (Pfizer Pharma GmbH 2020a) oder **Sunitinib** in der zugelassenen Dosierung: Einmal täglich 50 mg per os für 4 aufeinanderfolgende Wochen, gefolgt von einer 2-wöchigen Pause Gemäß Fachinformation kann die Therapie abhängig von der individuellen Sicherheit und Verträglichkeit eine Dosierungsanpassung in 12,5-mg-Schritten erfordern (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation) (Pfizer Pharma GmbH 2020b).	
E4 Studienendpunkte	Es werden Ergebnisse (Effektschätzer und Streumaße) für mindestens einen patientenrelevanten Endpunkt aus den folgenden Kategorien berichtet: • Mortalität • Morbidität / Symptomatik • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Unerwünschte Ereignisse	Keine patientenrelevanten Endpunkte dargestellt
E5 Studiendesign	RCT	Präklinische *in vitro*- und *in vivo*-Studien, nicht randomisierte und/oder nicht kontrollierte Studien

	Einschlusskriterium (Nichterfüllung führt automatisch zum Ausschluss)	**Ausschlusskriterium**
E6 Publikationstyp	Verfügbares Dokument (Vollpublikation, Studienbericht oder Registereintrag etc.), das entsprechend den Kriterien des CONSORT Statements genügende und für die Beantwortung der Dossierfragestellung relevante Primärdaten enthält	Abstracts, narrative Reviews, Letter, Kommentare und andere Sekundärpublikationen Nicht den CONSORT Kriterien entsprechende Publikationen Registereinträge ohne berichtete Ergebnisse
E7 Studiendauer	Keine Einschränkung	
CONSORT: Consolidated standards of reporting trials; per os: oral; RCC: Renal cell carcinoma; RCT: Randomized controlled trial; VerfO: Verfahrensordnung a: Das Einschlusskriterium wurde als erfüllt angesehen, wenn es bei mindestens 80 % der in der Studie eingeschlossenen Patienten zutraf bzw. eine separate Auswertung der relevanten Population vorlag (IQWiG 2020a).		

Tabelle 4-C: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib in der Fragestellung D1 (RCT für indirekte Vergleiche)

	Einschlusskriterium (Nichterfüllung führt automatisch zum Ausschluss)	**Ausschlusskriterium**
E1[a] Patientenpopulation	Nicht-vorbehandelte, erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem RCC und günstigem Risikoprofil nach IMDC Kriterien	Vorbehandlung, intermediäres oder ungünstiges Risikoprofil nach IMDC-Kriterien
E2 Intervention	**Kombinationstherapie Pembrolizumab und Axitinib** Pembrolizumab in der zugelassenen Dosierung: 200 mg i.v. alle drei Wochen über 30 Minuten. Axitinib in der zugelassenen Dosierung: Zweimal täglich 5 mg per os. Möglichkeit der Dosisanpassung entsprechend der Fachinformationen (Merck Sharp & Dohme Corp. 2020a, 2020b; Pfizer Pharma GmbH 2020a)	Andere Wirkstoffe oder andere Wirkstoffkombinationen, Monotherapie. Anwendung nicht in zulassungskonformer Dosierung oder Schema
E3 Vergleichstherapie	**Sunitinib** in der zugelassenen Dosierung: Einmal täglich 50 mg per os für 4 aufeinanderfolgende Wochen, gefolgt von einer 2-wöchigen Pause Gemäß Fachinformation kann die Therapie abhängig von der individuellen Sicherheit und Verträglichkeit eine Dosierungsanpassung in 12,5-mg-Schritten erfordern (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation) (Pfizer Pharma GmbH 2020b)	Andere Wirkstoffe oder Wirkstoffkombinationen, Anwendung nicht in zulassungskonformer Dosierung oder Schema

	Einschlusskriterium (Nichterfüllung führt automatisch zum Ausschluss)	**Ausschlusskriterium**
E4 Studienendpunkte	Es werden Ergebnisse (Effektschätzer und Streumaße) für mindestens einen patientenrelevanten Endpunkt aus den folgenden Kategorien berichtet: • Mortalität • Morbidität / Symptomatik • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Unerwünschte Ereignisse	Keine patientenrelevanten Endpunkte dargestellt
E5 Studiendesign	RCT	Präklinische *in vitro*- und *in vivo*-Studien, nicht randomisierte und/oder nicht kontrollierte Studien
E6 Publikationstyp	Verfügbares Dokument (Vollpublikation, Studienbericht oder Registereintrag etc.), das entsprechend den Kriterien des CONSORT Statements genügende und für die Beantwortung der Dossierfragestellung relevante Primärdaten enthält	Abstracts, narrative Reviews, Letter, Kommentare und andere Sekundärpublikationen Nicht den CONSORT Kriterien entsprechende Publikationen Registereinträge ohne berichtete Ergebnisse
E7 Studiendauer	Keine Einschränkung	

CONSORT: Consolidated standards of reporting trials; per os: oral; RCC: Renal cell carcinoma; RCT: Randomized controlled trial; VerfO: Verfahrensordnung

a: Das Einschlusskriterium wurde als erfüllt angesehen, wenn es bei mindestens 80 % der in der Studie eingeschlossenen Patienten zutraf bzw. eine separate Auswertung der relevanten Population vorlag (IQWiG 2020a).

Tabelle 4-D: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib in der Fragestellung D2 (RCT für indirekte Vergleiche)

	Einschlusskriterium (Nichterfüllung führt automatisch zum Ausschluss)	**Ausschlusskriterium**
E1[a] Patientenpopulation	Nicht-vorbehandelte, erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem RCC und intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil nach IMDC Kriterien	Vorbehandlung, günstiges Risikoprofil nach IMDC-Kriterien
E2 Intervention	**Kombinationstherapie Pembrolizumab und Axitinib** Pembrolizumab in der zugelassenen Dosierung: 200 mg i.v. alle drei Wochen über 30 Minuten. Axitinib in der zugelassenen Dosierung: Zweimal täglich 5 mg per os. Möglichkeit der Dosisanpassung entsprechend der Fachinformationen (Merck Sharp &	Andere Wirkstoffe oder andere Wirkstoffkombinationen, Monotherapie. Anwendung nicht in zulassungskonformer Dosierung oder Schema

	Einschlusskriterium (Nichterfüllung führt automatisch zum Ausschluss)	**Ausschlusskriterium**
	Dohme Corp. 2020a, 2020b; Pfizer Pharma GmbH 2020a).	
E3 Vergleichstherapie	**Sunitinib** in der zugelassenen Dosierung: Einmal täglich 50 mg per os für 4 aufeinanderfolgende Wochen, gefolgt von einer 2-wöchigen Pause Gemäß Fachinformation kann die Therapie abhängig von der individuellen Sicherheit und Verträglichkeit eine Dosierungsanpassung in 12,5-mg-Schritten erfordern (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation) (Pfizer Pharma GmbH 2020b)	Andere Wirkstoffe oder Wirkstoffkombinationen, Anwendung nicht in zulassungskonformer Dosierung oder Schema
E4 Studienendpunkte	Es werden Ergebnisse (Effektschätzer und Streumaße) für mindestens einen patientenrelevanten Endpunkt aus den folgenden Kategorien berichtet: • Mortalität • Morbidität / Symptomatik • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Unerwünschte Ereignisse	Keine patientenrelevanten Endpunkte dargestellt
E5 Studiendesign	RCT	Präklinische *in vitro*- und *in vivo*-Studien, nicht randomisierte und/oder nicht kontrollierte Studien
E6 Publikationstyp	Verfügbares Dokument (Vollpublikation, Studienbericht oder Registereintrag etc.), das entsprechend den Kriterien des CONSORT Statements genügende und für die Beantwortung der Dossierfragestellung relevante Primärdaten enthält	Abstracts, narrative Reviews, Letter, Kommentare und andere Sekundärpublikationen Nicht den CONSORT Kriterien entsprechende Publikationen Registereinträge ohne berichtete Ergebnisse
E7 Studiendauer	Keine Einschränkung	

CONSORT: Consolidated standards of reporting trials; per os: oral; RCC: Renal cell carcinoma; RCT: Randomized controlled trial; VerfO: Verfahrensordnung

a: Das Einschlusskriterium wurde als erfüllt angesehen, wenn es bei mindestens 80 % der in der Studie eingeschlossenen Patienten zutraf bzw. eine separate Auswertung der relevanten Population vorlag (IQWiG 2020a).

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials der eingeschlossenen Studien erfolgte anhand der zur Verfügung stehenden Informationen in Studienberichten und Vollpublikationen. Auf Studienebene wurden potenzielle endpunktübergreifende Verzerrungen bezüglich der Erzeugung der Randomisierungssequenz, der Verdeckung der Gruppenzuteilung, der Verblindung von Patienten und behandelnden Personen, einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung oder

sonstiger Aspekte untersucht. Für jeden patientenrelevanten Endpunkt wurden außerdem potenzielle Verzerrungen bezüglich der Verblindung der Endpunkterheber, der Umsetzung des ITT-Prinzips, einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung oder sonstiger Aspekte untersucht.

Das Verzerrungspotenzial wurde gemäß Verfahrensordnung für jeden genannten Aspekt den Kategorien hoch oder niedrig zugeordnet und tabellarisch zusammengefasst. Dabei wurde das Verzerrungspotenzial als „hoch“ eingestuft, wenn sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage möglicherweise verändern würden. Dies führte jedoch nicht zum Ausschluss der betroffenen Studie bzw. des betroffenen Endpunkts aus der Analyse. Auf der anderen Seite liegt ein niedriges Verzerrungspotenzial vor, wenn eine relevante Verzerrung der Ergebnisse mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden konnte. Die Klassifikation des Verzerrungspotenzials diente zur Diskussion der Einschätzung der Ergebnissicherheit.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Für die Herleitung des Zusatznutzens werden für die beiden Subpopulationen D1 und D2 die Ergebnisse der Phase III Studie CheckMate 9ER und jeweils ein indirekter Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Pembrolizumab und Axitinib in der Studie Keynote-426 herangezogen. Trotz des offenen Designs der Studien wurde das Verzerrungspotential auf Studienebene und für die Endpunkte Gesamtüberleben (OS) und progressionsfreies Überleben (PFS) als niedrig bewertet; für weitere Endpunkte (patientenberichtete Endpunkte und Verträglichkeit) als hoch bewertet. Insgesamt kann basierend auf der Evidenz für alle erhobenen Endpunkte ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

Subpopulation D1 – Ableitung des Zusatznutzens für Patienten im Anwendungsgebiet

Für die Fragestellung D1 werden im Folgenden die Ergebnisse der CheckMate 9ER-Studie und des indirekten Vergleichs zu den einzelnen patientenrelevanten Endpunkten zusammengefasst und das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab gegenüber Sunitinib und der vom G-BA festgelegten zVT Pembrolizumab + Axitinib für nicht vorbehandelte, erwachsene Patienten mit günstigem Risiko dargestellt. Für die Ableitung eines Zusatznutzens werden die Ergebnisse der CheckMate 9ER-Studie zum Datenschnitt vom 10. September 2020 (für alle Endpunkte) und der Keynote-426-Studie des Datenschnitts vom 06. Januar 2020 (Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben) und vom 02. Januar 2019 (Verträglichkeit) herangezogen:

Tabelle 4-E: Ausmaß des Zusatznutzens von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab für die Subpopulation D1 auf Endpunktebene

Endpunkt	**Effektschätzer [95 %-KI]**	**Endpunktkategorie** **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß für einen Zusatznutzen**
Mortalität		
Gesamtüberleben (ITT-Population)	**Vergleich von Cabozantinib + Nivolumab vs. Sunitinib** HR [95 % KI]: 0,97 [0,47; 1,98] [a] Mediane Überlebenszeiten (Monate): n. e. vs. n. e. **Indirekter Vergleich von Cabozantinib + Nivolumab vs. Pembrolizumab + Axitinib** HR [95 % KI]: 0,92 [0,37; 2,28] Mediane Überlebenszeiten (Monate): n. e. vs. keine Angabe	Mortalität: Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Progressionsfreies Überleben (ITT-Population)	**Vergleich von Cabozantinib + Nivolumab vs. Sunitinib** HR [95 % KI]: 0,61 [0,38; 0,99] [a] Mediane Zeit zum Ereignis (Monate): 24,71 vs. 12,81 **Indirekter Vergleich von Cabozantinib + Nivolumab vs. Pembrolizumab + Axitinib** HR [95 % KI]: 0,90 [0,60; 1,36] Mediane Zeit zum Ereignis (Monate): 24,71 vs. keine Angabe	Schwerwiegende bzw. schwere Symptome Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Cabozantinib + Nivolumab Ausmaß: nicht-quantifizierbar
Lebensqualität		
Mittlere Veränderung des EQ-5D-3L Index	**Vergleich von Cabozantinib + Nivolumab vs. Sunitinib** LS-MW [95 %-KI]: 0,04 [0,00; 0,07] Hedges's g [95 %-KI]: 0,33 [−0,01; 0,66]	Gesundheitsbezogene Lebensqualität Zusatznutzen nicht belegt
Mittlere Veränderung der EQ-5D VAS	**Vergleich von Cabozantinib + Nivolumab vs. Sunitinib** LS-MW [95 %-KI]: 0,57 [−2,10; 3,23] Hedges's g [95 %-KI]: 0,06 [−0,27; 0,40]	Gesundheitsbezogene Lebensqualität Zusatznutzen nicht belegt

Endpunkt	**Effektschätzer [95 %-KI]**	**Endpunktkategorie** **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß für einen Zusatznutzen**
Mittlere Veränderung des FKSI-19	**Vergleich von Cabozantinib + Nivolumab vs. Sunitinib** LS-MW [95 %-KI]: 0,32 [−1,49; 2,14] Hedges's g [95 %-KI]: 0,05 [−0,29; 0,39]	Gesundheitsbezogene Lebensqualität Zusatznutzen nicht belegt
Mittlere Veränderung des FKSI-DRS	**Vergleich von Cabozantinib + Nivolumab vs. Sunitinib** LS-MW [95 %-KI]: 0,46 [−0,17; 1,10] Hedges's g [95 %-KI]: 0,21 [−0,13; 0,55]	Gesundheitsbezogene Lebensqualität Zusatznutzen nicht belegt
Unerwünschte Ereignisse		
Ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung		
Zeit bis zum ersten SUE (Sicherheits-Population)	**Vergleich von Cabozantinib + Nivolumab vs. Sunitinib** **Nachverfolgung: 30 Tage** HR [95 % KI]: 1,78 [1,01; 3,15] [b] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): 19,58 vs. n. e. **Nachverfolgung: 100 Tage** HR [95 % KI]: 1,69 [0,98; 2,91] [b] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): 18,89 vs. n. e. **Indirekter Vergleich von Cabozantinib + Nivolumab vs. Pembrolizumab + Axitinib** HR [95 % KI]: 0,85 [0,43; 1,71] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): 18,89 vs. 22,2	Schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zum ersten schweren UE (UE mit Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3) (Sicherheits-Population)	**Vergleich von Cabozantinib + Nivolumab vs. Sunitinib** **Nachverfolgung: 30 Tage** HR [95 % KI]: 0,98 [0,67; 1,43] [b] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): 3,24 vs. 3,68 **Nachverfolgung: 100 Tage** HR [95 % KI]: 0,99 [0,68; 1,45] [b]	Schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen Zusatznutzen nicht belegt

Endpunkt	**Effektschätzer [95 %-KI]**	**Endpunktkategorie** **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß für einen Zusatznutzen**
	Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): 3,24 vs. 3,68 **Indirekter Vergleich von Cabozantinib + Nivolumab vs. Pembrolizumab + Axitinib** HR [95 % KI]: 0,89 [0,56; 1,43] Mediane Zeit zum Ereignis (Monate): 3,24 vs. 2,8	
Zeit bis zu UE, die zum Therapieabbruch führten (Sicherheits-Population)	**Vergleich von Cabozantinib + Nivolumab vs. Sunitinib** **Nachverfolgung: 30 Tage** HR [95 % KI]: 2,42 [1,12; 5,22] [b] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): n. e. vs. n. e. **Nachverfolgung: 100 Tage** HR [95 % KI]: 2,53 [1,17; 5,45] [b] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): n. e. vs. n. e. **Indirekter Vergleich von Cabozantinib + Nivolumab vs. Pembrolizumab + Axitinib** HR [95 % KI]: 0,80 [0,32; 2,04] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): n. e. vs. n. e.	Schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zu CTCAE-Grad ≥ 3 UE SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (Sicherheits-Population)	**Vergleich von Cabozantinib + Nivolumab vs. Sunitinib** **Nachverfolgung: 30 Tage** HR [95 % KI]: 4,56 [1,00; 20,82] [b] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): n. e. vs. n. e. **Nachverfolgung: 100 Tage** HR [95 % KI]: 3,60 [1,00; 12,92] [b] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): n. e. vs. n. e.	Schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zu CTCAE-Grad ≥ 3 UE PT Lungenembolie (Sicherheits-Population)	**Vergleich von Cabozantinib + Nivolumab vs. Sunitinib** **Nachverfolgung: 30 Tage** HR [95 % KI]: 6,31 [0,77; 51,35] [b] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): n. e. vs. n. e.	Schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen Zusatznutzen nicht belegt

Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI]	Endpunktkategorie Wahrscheinlichkeit und Ausmaß für einen Zusatznutzen
	Nachverfolgung: 100 Tage HR [95 % KI]: 6,90 [0,85; 56,10] [b] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): n. e. vs. n. e.	
a: HR [95%-KI] aus stratifiziertem Cox-Regressionsmodell (Stratifizierungsfaktoren: PD-L1-Tumorexpression [≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt] und Region [USA /Kanada /Westeuropa /Nordeuropa, Rest der Welt]) b: HR [95%-KI] aus Cox-Regressionsmodell ohne Stratifizierung Abkürzungen: CTCAE: Common terminology criteria for adverse events; DRS: Disease-Related Symptoms; EQ-5D-3L: European Quality of Life 5 Dimensions-3 level questionaire; FKSI: Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LS: Least-Squares (kleinste Quadrate), MW: Mittelwert; n. e.: nicht erreicht; PD-L1: Programmed death-ligand 1; PT: Preferred Term; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SOC: Systemorganklasse; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visual Analogue Scale.		

Mortalität

Gesamtüberleben

Das Ziel einer palliativen Krebstherapie ist in erster Linie die Verlängerung des Überlebens (Peppercorn et al. 2011) und stellt einen direkten klinischen Nutzen für den Patienten dar (Pazdur 2008). Gemäß AM-NutzenV (SGB V) (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz 2019) liegt ein patientenrelevanter Zusatznutzen vor, wenn beispielsweise die Überlebensdauer verlängert ist.

In der CheckMate 9ER-Studie wurden in Population D1 mit günstigem Risiko nach IMDC zum Datenschnitt 10. September 2020 im Cabozantinib + Nivolumab-Arm 15 (20,3 %) Todesfälle und im Sunitinib-Arm 15 (20,8 %) Todesfälle verzeichnet. Die mediane Überlebensdauer lag im Cabozantinib + Nivolumab-Arm bei n. e. [n. e., n. e.] Monaten und im Sunitinib-Arm bei n. e. [28,35; n. e.] Monaten. Es ergab sich im Cabozantinib + Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine numerische Reduktion des Risikos für Tod um 3 % (HR [95%-KI]: 0,97 [0,47; 1,98]).

Im indirekten Vergleich nach Bucher zeigte sich eine numerische Reduktion des Risikos für Tod von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab gegenüber Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib mit dem Brückenkomparator Sunitinib. Das HR [95%-KI] von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab gegenüber Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib lag für die Population D1 bei 0,92 [0,37; 2,28]).

Für den Endpunkt Gesamtüberleben ist ein Zusatznutzen von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab für Subpopulation D1 nicht belegt.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben ist aufgrund der aus der Krankheitsprogression entstehenden körperlichen und psychosozialen Belastungen für die Betroffenen relevant und wird in onkologischen Studien neben dem Gesamtüberleben von der EMA als eigenständiger und patientenrelevanter, primärer Endpunkt anerkannt (EMA 2008, 2021). Der primäre Endpunkt Progressionsfreies Überleben wurde in der CheckMate 9ER-Studie als Zeit von der Randomisierung bis zur Krankheitsprogression oder Tod durch jegliche Ursache (je nachdem, welches Ereignis zuerst auftrat) operationalisiert und schließt somit die Mortalität mit ein.

In der CheckMate 9ER-Studie wurden in Population D1 mit günstigem Risiko nach IMDC zum Datenschnitt 10. September 2020 im Cabozantinib + Nivolumab-Arm 31 (41,9 %) Ereignisse und im Sunitinib-Arm 37 (51,4 %) Ereignisse verzeichnet. Die mediane Dauer lag im Cabozantinib + Nivolumab-Arm mit 24,71 [13,08; n.e.] Monaten deutlich über der im Sunitinib-Arm mit 12,81 [9,56; 18,46] Monaten. Es ergab sich im Cabozantinib + Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine signifikante Reduktion des Risikos für Progression oder Tod um 39 % (HR [95%-KI]: 0,61 [0,38; 0,99]).

Im indirekten Vergleich nach Bucher zeigte sich eine numerische Reduktion des Risikos für Progression oder Tod von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab gegenüber Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib mit dem Brückenkomparator Sunitinib. Das HR [95%-KI] von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab gegenüber Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib lag für die Population D1 bei 0,90 [0,60; 1,36]).

Ipsen Pharma GmbH ist bekannt, dass die Anerkennung des Progressionsfreien Überlebens innerhalb des G-BA kontrovers diskutiert wird, vertritt jedoch die Ansicht, dass das Progressionsfreie Überleben einen validen, patientenrelevanten Endpunkt darstellt und zieht dieses daher zur Ableitung des Zusatznutzens heran. In der Gesamtschau ergibt sich daraus gemäß AM-NutzenV (§ 5 Absatz 7 Satz 2) (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz 2019) für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EQ-5D-3L Index / EQ-5D VAS

Der EQ-5D ist ein von der internationalen Forschungsgruppe (International research group European Quality of Life, EuroQoL) entwickeltes verlässliches und validiertes Messinstrument (Boer et al. 2004) mit guter Evidenz (Rabin und Charro 2001) für die selbstberichtete Lebensqualität. Er besteht aus einem deskriptiven Teil (EQ-5D-3L) und einer visuellen Analogskala (EQ-5D VAS). Der deskriptive Teil EQ-5D-3L Index beschreibt die Lebensqualität von Erwachsenen auf fünf Dimensionen (Mobilität, Selbstversorgung, allgemeine Aktivitäten, Schmerz/körperliche Beschwerden, Angst/Depression). Die EQ-5D VAS erlaubt den Patienten ihre eigene Lebensqualität im Wertebereich von 0 (schlechtestes annehmbares Befinden) bis 100 (bestes annehmbares Befinden) anzukreuzen.

Die EQ-5D VAS stellt somit ein allgemeines quantitatives Maß für die Gesundheit eines Patienten entsprechend seiner eigenen Beurteilung dar.

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität EQ-5D-3L Index ergab sich zum Datenschnitt 10. September 2020 kein signifikanter Unterschied in den LS-Means (least square means) zwischen den Behandlungsgruppen (LS-MW [95 %-KI]: 0,04 [0,00; 0,07]; Hedges's g [95 %-KI]: 0,33 [−0,01; 0,66]). Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität EQ-5D VAS ergab sich zum Datenschnitt 10. September 2020 kein signifikanter Unterschied in den LS-Means (least square means) zwischen den Behandlungsgruppen (LS-MW [95 %-KI]: 0,57 [−2,10; 3,23]; Hedges's g [95 %-KI]: 0,06 [−0,27; 0,40]).

Für einen indirekten Vergleich lagen keine geeigneten Daten vor.

Für die Endpunkte gesundheitsbezogene Lebensqualität EQ-5D-3L Index und EQ-5D VAS ist ein Zusatznutzen von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab für Subpopulation D1 nicht belegt.

FKSI-19

Der FKSI-19 ist ein spezifisch auf Nierenkrebs ausgerichteter Fragebogen bestehend aus 19 Items, in welchem der Patient die Symptomatik und Lebensqualität des fortgeschrittenen Nierenkrebses selbst evaluiert. Der FKSI-19 wird ausführlich in der Publikation von Rothrock et al. 2013 (Rothrock et al. 2013) als Weiterentwicklung (Ergänzung) der patientenrelevanten und validierten Fragebögen FKSI-15 und FKSI-DRS beschrieben. Rao et al. 2009 beschreiben ebenfalls die Entwicklung des FKSI-19 und zeigen die gute Vergleichbarkeit zwischen dem Renal Cell Carcinoma – Symptom Index (RCC-SI) mit dem FKSI-19 (Rao et al. 2009). Darüber hinaus werden dem FKSI-19 im Vergleich zum RCC-SI Vorteile zugesprochen, da mit weniger und besser bzw. klarer formulierten Fragen dasselbe Ausmaß der krankheitsbezogenen Symptome abgefragt werden kann.

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität FKSI-19 ergab sich zum Datenschnitt 10. September 2020 kein signifikanter Unterschied in den LS-Means (least square means) zwischen den Behandlungsgruppen (LS-MW [95 %-KI]: 0,32 [−1,49; 2,14]; Hedges's g [95 %-KI]: 0,05 [−0,29; 0,39]).

Für einen indirekten Vergleich lagen keine geeigneten Daten vor.

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität FKSI-19 ist ein Zusatznutzen von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab für Subpopulation D1 nicht belegt.

FKSI-DRS

Der Fragebogen FKSI-DRS (9-Item-Version) stellt eine Subskala aus dem Lebensqualitäts-fragebogen FKSI-19 dar. Die aus dem FKSI-Fragebogen entnommene Teilmenge besteht aus 9 Fragen, welche die vorwiegend im Zusammenhang mit Nierenkrebs stehenden Symptome aufgreifen (Rothrock et al. 2013).

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität FKSI-DRS ergab sich zum Datenschnitt 10. September 2020 kein signifikanter Unterschied in den LS-Means (least square means) zwischen den Behandlungsgruppen (LS-MW [95 %-KI]: 0,46 [−0,17; 1,10]; Hedges's g [95 %-KI]: 0,21 [−0,13; 0,55]).

Für einen indirekten Vergleich lagen keine geeigneten Daten vor.

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität FKSI-DRS ist ein Zusatznutzen von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab für Subpopulation D1 nicht belegt.

Verträglichkeit

Die vorliegenden Ergebnisse basieren auf der Sicherheits-Population zum Datenschnitt: 10. September 2020. Generell zeigen diese Auswertungen ähnliche Ergebnisse zu den Ergebnissen des vorigen Datenschnitts, was für eine hohe Robustheit und Sicherheit der Ergebnisse spricht.

SUE (ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung)

In der CheckMate 9ER-Studie in Population D1 mit günstigem Risiko nach IMDC trat bis zum 10. September 2020 bei 35 Patienten (47,3 %) (30 Tage Nachverfolgungsperiode) bzw. 36 Patienten (48,6 %) (100 Tage Nachverfolgungsperiode) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und 19 Patienten (26,8 %) (30 Tage Nachverfolgungsperiode) bzw. 21 Patienten (29,6 %) (100 Tage Nachverfolgungsperiode) im Sunitinib-Arm mindestens ein SUE ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung auf. Somit war der Anteil an Patienten mit Ereignis für die Kombinationstherapie höher und die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten SUE im Cabozantinib + Nivolumab-Arm mit 19,58 [14,16; n. e.] Monaten (30 Tage Nachverfolgung) bzw. 18,33 [14,16; 23,66] Monaten (100 Tage Nachverfolgung) kürzer als im Sunitinib-Arm mit n. e. [24,61; n. e.] Monaten (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgung). Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich somit im Cabozantinib +Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine numerische Erhöhung des Risikos für das Auftreten eines SUE (HR [95%-KI]: 1,78 [1,01; 3,15]) bei einer Nachverfolgungsperiode von 30 Tagen und 1,69 [0,98; 2,91]) bei einer Nachverfolgungsperiode von 100 Tagen).

Für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ist die Nachverfolgungsperiode für den Vergleich Cabozantinib + Nivolumab vs. Sunitinib 100 Tage, während sie für den Vergleich Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib 90 Tage ist, was einen Effekt zuungunsten von Cabozantinib + Nivolumab haben könnte.

Im indirekten Vergleich nach Bucher für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse lag das HR [95%-KI] von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab gegenüber Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib für die Population D1 bei 0,85 [0,43; 1,71] und zeigte damit eine numerische Reduktion.

Auf Basis dieser Ergebnisse gilt für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten eines SUE der Zusatznutzen von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab gemäß AM-NutzenV als nicht belegt (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz 2019).

Schwere UE (UE mit Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3 (ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung)

In der CheckMate 9ER-Studie in Population D1 mit günstigem Risiko nach IMDC trat bis zum 10. September 2020 bei 58 Patienten (78,4 %) (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgungsperiode) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und 51 Patienten (71,8 %) (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgungsperiode) im Sunitinib-Arm mindestens ein schweres UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung auf. Somit war der Anteil an Patienten mit Ereignis für die Kombinationstherapie höher, jedoch die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm mit 3,24 [2,40; 8,08] Monaten (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgungsperiode) kürzer als im Sunitinib-Arm mit 3,68 [2,07; 5,68] Monaten (30 Tage Nachverfolgungsperiode) bzw. 3,68 [2,07; 5,78] Monaten (100 Tage Nachverfolgungsperiode). Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich im Cabozantinib +Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm kein signifikanter Unterschied im Risiko für das Auftreten eines schweres UE (CTCAE-Grad ≥ 3) (HR [95%-KI]: 0,98 [0,67; 1,43]) bei einer Nachverfolgungsperiode von 30 Tagen und HR [95%-KI]: 0,99 [0,68; 1,45] bei einer Nachverfolgungsperiode von 100 Tagen).

Im indirekten Vergleich wird eine Nachverfolgungsperiode von 30 Tagen betrachtet, da dieser Zeitraum für beide Studien verfügbar ist.

Im indirekten Vergleich nach Bucher für schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) von Cabozantinib + Nivolumab mit Pembrolizumab + Axitinib über den Brückenkomparator Sunitinib zeigte sich eine numerische Reduktion (HR [95%-KI]: 0,89 [0,56; 1,43]) für Nachverfolgungsperioden von jeweils 30 Tagen.

Auf Basis dieser Ergebnisse gilt der Zusatznutzen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten eines schweren UE (UE mit Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3) von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab gemäß AM-NutzenV als nicht belegt (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz 2019).

UE, die zum Therapieabbruch führten (ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung)

In der CheckMate 9ER-Studie in Population D1 mit günstigem Risiko nach IMDC trat bis zum 10. September 2020 bei 24 Patienten (32,4 %) (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgungsperiode) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und 9 Patienten (12,7 %) (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgungsperiode) im Sunitinib-Arm ein UE, das zum Therapieabbruch führt (ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung) auf. Somit war der Anteil an Patienten mit Ereignis für die Kombinationstherapie höher und die mediane Zeit [95%-KI] bis zum UE, das zum Therapieabbruch führt, im Cabozantinib + Nivolumab-Arm mit n. e. [21,95; n. e.] Monaten (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgungsperiode) kürzer als im Sunitinib-Arm mit n. e. [n. e.; n. e.] Monaten (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgungsperiode). Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich somit im Cabozantinib + Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine Erhöhung des Risikos für mindestens ein UE, die zum Therapieabbruch führt (HR [95%-KI]: 2,42 [1,12; 5,22] bei einer

Nachverfolgungsperiode von 30 Tagen und 2,53 [1,17; 5,45] bei einer Nachverfolgungsperiode von 100 Tagen).

Im indirekten Vergleich wird eine Nachverfolgungsperiode von 30 Tagen betrachtet, da dieser Zeitraum für beide Studien verfügbar ist.

Im indirekten Vergleich nach Bucher für unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen, von Cabozantinib + Nivolumab mit Pembrolizumab + Axitinib über den Brückenkomparator Sunitinib zeigte sich in Population D1 eine numerische Reduktion (HR [95%-KI]: 0,80 [0,32; 2,04]) für Nachverfolgungsperioden von jeweils 30 Tagen.

Auf Basis dieser Ergebnisse gilt für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten von UE, die zum Therapieabbruch führen, der Zusatznutzen von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab AM-NutzenV als nicht belegt (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz 2019).

UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 nach SOC und PT

Im Weiteren werden jene UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 nach SOC und PT beschrieben, für die sich statistisch signifikante Unterschiede (p-Wert < 0,05) gegenüber Sunitinib ergaben und für die die Hazard Ratio und ihr Konfidenzintervall schätzbar war. Für einen indirekten Vergleich liegen keine Daten für die Subpopulationen vor.

SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Zur Nachverfolgungsperiode 30 Tage trat bei 10 Patienten (13,5 %) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und bei 2 Patienten (2,8 %) im Sunitinib-Arm mindestens ein Ereignis der SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ auf. Die mediane Zeit [95%-KI] wurde in beiden Armen nicht erreicht. Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich somit im Cabozantinib + Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine Erhöhung des Risikos für mindestens ein Ereignis der SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ (HR [95%-KI]: 4,56 [1,00; 20,82]).

Zur Nachverfolgungsperiode 100 Tage trat bei 11 Patienten (14,9 %) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und bei 2 Patienten (4,2 %) im Sunitinib-Arm mindestens eine SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums auf. Die mediane Zeit [95%-KI] wurde in beiden Armen nicht erreicht. Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich somit im Cabozantinib + Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine Erhöhung des Risikos für mindestens eine SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (HR [95%-KI]: 3,60 [1,00; 12,92]).

Auf Basis dieser Ergebnisse gilt für den Endpunkt Zeit bis zu CTCAE-Grad ≥ 3 Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums der Zusatznutzen von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab gemäß AM-NutzenV als nicht belegt (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz 2019).

PT Lungenembolie

Zur Nachverfolgungsperiode 30 Tage trat bei 7 Patienten (9,5 %) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und bei 1 Patient (1,4 %) im Sunitinib-Arm mindestens ein PT „Lungenembolie“ auf. Die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten PT „Lungenembolie“ wurde in beiden Armen nicht erreicht. Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich somit im Cabozantinib + Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine Erhöhung des Risikos für mindestens ein PT „Lungenembolie“ (HR [95%-KI]: 6,31 [0,77; 51,35]).

Zur Nachverfolgungsperiode 100 Tage trat bei 7 Patienten (9,5 %) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und bei 1 Patient (1,4 %) im Sunitinib-Arm mindestens ein PT Lungenembolie auf. Die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten PT „Lungenembolie“ wurde in beiden Armen nicht erreicht. Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich somit im Cabozantinib + Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine numerische Erhöhung des Risikos für mindestens ein PT „Lungenembolie“ (HR [95%-KI]: 6,90 [0,85; 56,10]).

Auf Basis dieser Ergebnisse gilt für den Endpunkt Zeit bis zu CTCAE-Grad ≥ 3 Lungenembolien der Zusatznutzen von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab gemäß AM-NutzenV als nicht belegt (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz 2019).

Gesamtfazit des Zusatznutzens in der Population D1

Der Zusatznutzen für Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab gegenüber Sunitinib und der vom G-BA festgelegten zVT wird unter Abwägung der Gewichtung folgender Ergebnisse quantifiziert.

In der Gesamtschau ergeben sich ein positiver und kein negativer Effekt bezüglich Mortalität, und Morbidität von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab im Vergleich zu Sunitinib bzw. der vom G-BA festgelegten zVT Pembrolizumab + Axitinib. In den Endpunkten der Verträglichkeit gab es für schwere oder schwerwiegende Nebenwirkungen keine relevanten Unterschiede von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab gegenüber Sunitinib bzw. der vom G-BA festgelegten zVT Pembrolizumab + Axitinib.

Für den Morbiditätsendpunkt Progressionsfreies Überleben zeigte Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab einen signifikanten Vorteil im Vergleich zu Sunitinib und keinen Unterschied im indirekten Vergleich gegenüber Pembrolizumab + Axitinib. Daraus wird ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab abgeleitet. Aus Sicht von Ipsen Pharma GmbH hat der Endpunkt Progressionsfreies Überleben eine hohe klinische Relevanz für die Kontrolle des Krankheitsverlaufs beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom (siehe Patientenrelevanz und Validität der Endpunkte in Abschnitt 4.2.5.2).

Bezüglich Sicherheit und Verträglichkeit zeigt Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab bezüglich der schwerwiegenden Nebenwirkungen SUE und schwere UE keinen Unterschied gegenüber Sunitinib. Im indirekten Vergleich gegenüber Pembrolizumab + Axitinib zeigten sich keine Unterschiede zwischen Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab gegenüber Pembrolizumab + Axitinib bezüglich der schwerwiegenden Nebenwirkungen SUE, schwere

UE und UE, die zum Therapieabbruch führen. In Bezug auf spezifische UE zeigen sich im Vergleich gegenüber Sunitinib keine Unterschiede, für einen indirekten Vergleich liegen keine geeigneten Daten vor. Bezüglich Verträglichkeit ergibt sich insgesamt kein Beleg für einen Zusatznutzen.

Somit ergibt sich insgesamt unter Abwägung der Nutzen- und Schadensaspekte für die Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit günstigem Risiko ein nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen für Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab.

Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab ist somit eine neue Therapieoption in der Erstlinienbehandlung des Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen mit günstigem Risiko, die eine relevante Verbesserung des therapierelevanten Nutzens gezeigt hat.

Subpopulation D2 – Ableitung des Zusatznutzens für Patienten im Anwendungsgebiet

Für die Fragestellung D2 werden im Folgenden die Ergebnisse der CheckMate 9ER-Studie und des indirekten Vergleichs zu den einzelnen patientenrelevanten Endpunkten zusammengefasst und das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab gegenüber Sunitinib und der vom G-BA festgelegten zVT Pembrolizumab + Axitinib für nicht vorbehandelte, erwachsene Patienten mit intermediärem und ungünstigem Risiko dargestellt. Für die CheckMate 9ER-Studie lässt sich der Zusatznutzen auf Basis des Datenschnitts vom 10. September 2020 (für alle Endpunkte) und für die Keynote-426-Studie auf Basis des Datenschnitts vom 06. Januar 2020 (Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben) und vom 02. Januar 2019 (Verträglichkeit) ableiten:

Tabelle 4-F: Ausmaß des Zusatznutzens von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab für die Subpopulation D2 auf Endpunktebene

Endpunkt	**Effektschätzer [95%-KI]**	**<u>Endpunktkategorie</u> Wahrscheinlichkeit und Ausmaß für einen Zusatznutzen**
Mortalität		
Gesamtüberleben (ITT-Population)	**Vergleich von Cabozantinib + Nivolumab vs. Sunitinib** HR [95 % KI]: 0,62 [0,45; 0,84] [a] Mediane Überlebenszeiten (Monate): n. e. vs. 29,47 **Indirekter Vergleich von Cabozantinib + Nivolumab vs. Pembrolizumab + Axitinib** HR [95 % KI]: 0,98 [0,66; 1,46] Mediane Überlebenszeiten (Monate): n. e. vs. keine Angabe	<u>Mortalität:</u> Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Cabozantinib + Nivolumab Ausmaß: nicht-quantifizierbar

Endpunkt	**Effektschätzer [95%-KI]**	**Endpunktkategorie** **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß für einen Zusatznutzen**
Morbidität		
Progressionsfreies Überleben (ITT-Population)	**Vergleich von Cabozantinib + Nivolumab vs. Sunitinib** HR [95 % KI]: 0,51 [0,40; 0,64] [a] Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate): 16,49 vs. 7,03 **Indirekter Vergleich von Cabozantinib + Nivolumab vs. Pembrolizumab + Axitinib** HR [95 % KI]: 0,74 [0,54; 1,01] Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate): 16,49 vs. keine Angabe	Schwerwiegende bzw. schwere Symptome Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Cabozantinib + Nivolumab Ausmaß: nicht-quantifizierbar
Lebensqualität		
Mittlere Veränderung des EQ-5D-3L Index	**Vergleich von Cabozantinib + Nivolumab vs. Sunitinib** LS-MW [95 %-KI]: 0,05 [0,02; 0,07] Hedges's g [95 %-KI]: 0,28 [0,09; 0,47]	Gesundheitsbezogene Lebensqualität Zusatznutzen nicht belegt
Mittlere Veränderung der EQ-5D VAS	**Vergleich von Cabozantinib + Nivolumab vs. Sunitinib** LS-MW [95 %-KI]: 3,97 [2,00; 5,94] Hedges's g [95 %-KI]: 0,32 [0,13; 0,51]	Gesundheitsbezogene Lebensqualität Zusatznutzen nicht belegt
Mittlere Veränderung des FKSI-19	**Vergleich von Cabozantinib + Nivolumab vs. Sunitinib** LS-MW [95 %-KI]: 3,08 [1,87; 4,29] Hedges's g [95 %-KI]: 0,40 [0,21; 0,59]	Gesundheitsbezogene Lebensqualität Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Cabozantinib + Nivolumab Ausmaß: nicht-quantifizierbar
Mittlere Veränderung des FKSI-DRS	**Vergleich von Cabozantinib + Nivolumab vs. Sunitinib** LS-MW [95 %-KI]: 1,52 [1,02; 2,02] Hedges's g [95 %-KI]: 0,48 [0,29; 0,67]	Gesundheitsbezogene Lebensqualität Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Cabozantinib + Nivolumab Ausmaß: nicht-quantifizierbar
Unerwünschte Ereignisse		
Ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung		
Zeit bis zum ersten SUE (Sicherheits-Population)	**Vergleich von Cabozantinib + Nivolumab vs. Sunitinib** **Nachverfolgung: 30 Tage**	Schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen Zusatznutzen nicht belegt

Endpunkt	**Effektschätzer [95%-KI]**	**Endpunktkategorie** **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß für einen Zusatznutzen**
	HR [95 % KI]: 0,89 [0,67; 1,17] [b] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): 21,22 vs. n. e. **Nachverfolgung: 100 Tage** HR [95 % KI]: 0,89 [0,69; 1,16] [b] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): 16,82 vs. 19,25 **Indirekter Vergleich von Cabozantinib + Nivolumab vs. Pembrolizumab + Axitinib** HR [95 % KI]: 0,82 [0,57; 1,18] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): 16,82 vs. keine Angabe	
Zeit bis zum ersten schweren UE (UE mit Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3) (Sicherheits-Population)	**Vergleich von Cabozantinib + Nivolumab vs. Sunitinib** **Nachverfolgung: 30 Tage** HR [95 % KI]: 0,86 [0,70; 1,06] [b] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): 4,37 vs. 2,76 **Nachverfolgung: 100 Tage** HR [95 % KI]: 0,85 [0,69; 1,04] [b] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): 4,37 vs. 2,76 **Indirekter Vergleich von Cabozantinib + Nivolumab vs. Pembrolizumab + Axitinib** HR [95 % KI]: 0,96 [0,72; 1,26] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): 4,37 vs. keine Angabe	Schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zu UE, die zum Therapieabbruch führten (Sicherheits-Population)	**Vergleich von Cabozantinib + Nivolumab vs. Sunitinib** **Nachverfolgung: 30 Tage** HR [95 % KI]: 1,46 [0,99; 2,15] [b] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): n. e. vs. n. e. **Nachverfolgung: 100 Tage** HR [95 % KI]: 1,47 [1,01; 2,13] [b]	Schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen Zusatznutzen nicht belegt

Endpunkt	**Effektschätzer [95%-KI]**	**Endpunktkategorie** **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß für einen Zusatznutzen**
	Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): n. e. vs. n. e. **Indirekter Vergleich von Cabozantinib + Nivolumab vs. Pembrolizumab + Axitinib** HR [95 % KI]: 0,80 [0,47; 1,37] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): n. e. vs. keine Angabe	
Zeit bis zu SUE SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Sicherheits-Population)	**Vergleich von Cabozantinib + Nivolumab vs. Sunitinib** **Nachverfolgung: 30 Tage** HR [95 % KI]: 0,14 [0,03; 0,62] [b] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): n. e. vs. n. e. **Nachverfolgung: 100 Tage** HR [95 % KI]: 0,18 [0,05; 0,61] [b] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): n. e. vs. n. e.	Schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Cabozantinib + Nivolumab Ausmaß: nicht-quantifizierbar
Zeit bis zu SUE PT Anämie (Sicherheits-Population)	**Vergleich von Cabozantinib + Nivolumab vs. Sunitinib** **Nachverfolgung: 100 Tage** HR [95 % KI]: 0,16 [0,04; 0,72] [b] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): n. e. vs. n. e.	Schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Cabozantinib + Nivolumab Ausmaß: nicht-quantifizierbar
Zeit bis zu SUE SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Sicherheits-Population)	**Vergleich von Cabozantinib + Nivolumab vs. Sunitinib** **Nachverfolgung: 30 Tage** HR [95 % KI]: 0,59 [0,25; 1,35] [b] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): n. e. vs. n. e. **Nachverfolgung: 100 Tage** HR [95 % KI]: 0,48 [0,23; 1,00] [b] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): n. e. vs. n. e.	Schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zu SUE SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege (Sicherheits-Population)	**Vergleich von Cabozantinib + Nivolumab vs. Sunitinib** **Nachverfolgung: 30 Tage** HR [95 % KI]: 0,32 [0,10; 1,02] [b] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): n. e. vs. n. e.	Schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen Zusatznutzen nicht belegt

Endpunkt	**Effektschätzer [95%-KI]**	**Endpunktkategorie** **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß für einen Zusatznutzen**
	Nachverfolgung: 100 Tage HR [95 % KI]: 0,35 [0,12; 1,02] [b] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): n. e. vs. n. e.	
Zeit bis zu CTCAE-Grad ≥ 3 UE SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Sicherheits-Population)	**Vergleich von Cabozantinib + Nivolumab vs. Sunitinib** **Nachverfolgung: 30 Tage** HR [95 % KI]: 0,24 [0,12; 0,47] [b] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): n. e. vs. 31,54 **Nachverfolgung: 100 Tage** HR [95 % KI]: 0,28 [0,15; 0,52] [b] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): n. e. vs. 31,54	Schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Cabozantinib + Nivolumab Ausmaß: nicht-quantifizierbar
Zeit bis zu CTCAE-Grad ≥ 3 UE PT Anämie (Sicherheits-Population)	**Vergleich von Cabozantinib + Nivolumab vs. Sunitinib** **Nachverfolgung: 30 Tage** HR [95 % KI]: 0,43 [0,17; 1,09] [b] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): n. e. vs. 31,54 **Nachverfolgung: 100 Tage** HR [95 % KI]: 0,41 [0,18; 0,98] [b] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): n. e. vs. 31,54	Schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Cabozantinib + Nivolumab Ausmaß: nicht-quantifizierbar
Zeit bis zu CTCAE-Grad ≥ 3 UE PT Neutropenie (Sicherheits-Population)	**Vergleich von Cabozantinib + Nivolumab vs. Sunitinib** **Nachverfolgung: 30 Tage** HR [95 % KI]: 0,15 [0,03; 0,70] [b] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): n. e. vs. n. e. **Nachverfolgung: 100 Tage** HR [95 % KI]: 0,16 [0,03; 0,74] [b] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): n. e. vs. n. e.	Schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Cabozantinib + Nivolumab Ausmaß: nicht-quantifizierbar
Zeit bis zu CTCAE-Grad ≥ 3 UE PT Thrombozytopenie (Sicherheits-Population)	**Vergleich von Cabozantinib + Nivolumab vs. Sunitinib** **Nachverfolgung: 30 Tage** HR [95 % KI]: 0,16 [0,04; 0,72] [b] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): n. e. vs. n. e.	Schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Cabozantinib + Nivolumab Ausmaß: nicht-quantifizierbar

Endpunkt	**Effektschätzer [95%-KI]**	**Endpunktkategorie** **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß für einen Zusatznutzen**
	Nachverfolgung: 100 Tage HR [95 % KI]: 0,17 [0,04; 0,75] [b] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): n. e. vs. n. e.	
Zeit bis zu CTCAE-Grad ≥ 3 UE SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Sicherheits-Population)	**Vergleich von Cabozantinib + Nivolumab vs. Sunitinib** **Nachverfolgung: 30 Tage** HR [95 % KI]: 0,47 [0,27; 0,81] [b] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): n. e. vs. n. e. **Nachverfolgung: 100 Tage** HR [95 % KI]: 0,52 [0,32; 0,86] [b] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): n. e. vs. n. e.	Schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Cabozantinib + Nivolumab Ausmaß: nicht-quantifizierbar
Zeit bis zu CTCAE-Grad ≥ 3 UE SOC Leber- und Gallenerkrankungen (Sicherheits-Population)	**Vergleich von Cabozantinib + Nivolumab vs. Sunitinib** **Nachverfolgung: 30 Tage** HR [95 % KI]: 3,19 [1,19; 8,60] [b] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): n. e. vs. n. e. **Nachverfolgung: 100 Tage** HR [95 % KI]: 2,42 [1,01; 5,77] [b] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): n. e. vs. n. e.	Schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Cabozantinib + Nivolumab Ausmaß: nicht-quantifizierbar
Zeit bis zu CTCAE-Grad ≥ 3 UE PT Neutrophilenzahl erniedrigt (Sicherheits-Population)	**Vergleich von Cabozantinib + Nivolumab vs. Sunitinib** **Nachverfolgung: 30 Tage** HR [95 % KI]: 0,08 [0,01; 0,61] [b] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): n. e. vs. n. e. **Nachverfolgung: 100 Tage** HR [95 % KI]: 0,08 [0,01; 0,62] [b] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): n. e. vs. n. e.	Schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Cabozantinib + Nivolumab Ausmaß: nicht-quantifizierbar
Zeit bis zu CTCAE-Grad ≥ 3 UE PT Hypophosphatämie (Sicherheits-Population)	**Vergleich von Cabozantinib + Nivolumab vs. Sunitinib** **Nachverfolgung: 30 Tage** HR [95 % KI]: 4,25 [1,22; 14,83] [b] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): n. e. vs. n. e.	Schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Cabozantinib + Nivolumab Ausmaß: nicht-quantifizierbar

Endpunkt	Effektschätzer [95%-KI]	Endpunktkategorie Wahrscheinlichkeit und Ausmaß für einen Zusatznutzen
	Nachverfolgung: 100 Tage HR [95 % KI]: 4,44 [1,27; 15,49] [b] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): n. e. vs. n. e.	

a: HR [95%-KI] aus stratifiziertem Cox-Regressionsmodell (Stratifizierungsfaktoren: prognostisches IMDC-Risikoprofil (0, 1 – 2, 3 – 6), PD-L1-Tumorexpression [≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt] und Region [USA /Kanada /Westeuropa /Nordeuropa, Rest der Welt])

b: HR [95%-KI] aus Cox-Regressionsmodell ohne Stratifizierung

Abkürzungen: CTCAE: Common terminology criteria for adverse events; DRS: Disease-Related Symptoms; EQ-5D-3L: European Quality of Life 5 Dimensions-3 level questionaire; FKSI: Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index; HR: Hazard Ratio; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LS: Least-Squares (kleinste Quadrate), MW: Mittelwert; n. e.: nicht erreicht; PD-L1: Programmed death-ligand 1; PT Preferred Term; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SOC: Systemorganklasse; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visual Analogue Scale.

Mortalität

Gesamtüberleben

Das Ziel einer palliativen Krebstherapie ist in erster Linie die Verlängerung des Überlebens (Peppercorn et al. 2011) und stellt einen direkten klinischen Nutzen für den Patienten dar (Pazdur 2008). Gemäß AM-NutzenV (SGB V) (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz 2019) liegt ein patientenrelevanter Zusatznutzen vor, wenn beispielsweise die Überlebensdauer verlängert ist.

In der CheckMate 9ER-Studie wurden in Population D2 mit intermediärem oder ungünstigem Risiko nach IMDC zum Datenschnitt 10. September 2020 im Cabozantinib + Nivolumab-Arm 57 (22,9 %) bzw. 71 (28,5 %) Todesfälle und im Sunitinib-Arm 88 (34,4 %) bzw. 101 (39,5 %) Todesfälle verzeichnet. Die mediane Überlebensdauer lag im Cabozantinib + Nivolumab-Arm bei n. e. [n. e., n. e.] Monaten und im Sunitinib-Arm bei 29,47 [23,82; n. e.] Monaten. Es ergab sich im Cabozantinib + Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine signifikante Reduktion des Risikos für Tod um 38 % (HR [95%-KI]: 0,62 [0,45; 0,84]).

Im indirekten Vergleich nach Bucher zeigte sich kein signifikanter Unterschied von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab gegenüber Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib mit dem Brückenkomparator Sunitinib. Das HR [95%-KI] von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab gegenüber Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib lag für Population D2 bei 0,98 [0,66; 1,46]). Das Ergebnis für Patienten mit ungünstigem Risiko (IMDC-Score 3 – 6) war gleichgerichtet, während es für Patienten mit intermediärem Risiko (IMDC-Score 1 – 2) entgegengerichtet war: Intermediäres Risiko (IMDC-Score 1 – 2) HR [95%-KI]: 1,17 [0,73; 1,90]; ungünstiges Risiko (IMDC-Score 3 – 6) HR [95%-KI]: 0,76 [0,38; 1,54].

Für den Endpunkt Gesamtüberleben ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab für Subpopulation D2.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben ist aufgrund der aus der Krankheitsprogression entstehenden körperlichen und psychosozialen Belastungen für die Betroffenen relevant und wird in onkologischen Studien neben dem Gesamtüberleben von der EMA als eigenständiger und patientenrelevanter, primärer Endpunkt anerkannt (EMA 2008, 2021). Der primäre Endpunkt Progressionsfreies Überleben wurde in der CheckMate 9ER-Studie als Zeit von der Randomisierung bis zur Krankheitsprogression oder Tod durch jegliche Ursache (je nachdem, welches Ereignis zuerst auftrat) operationalisiert und schließt somit die Mortalität mit ein.

Für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben betrug die mediane Dauer zum Datenschnitt 10. September 2020 16,49 [11,10; 18,63] Monate im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und 7,03 [5,68; 8,67] Monate im Sunitinib-Arm. Es zeigte sich eine Reduktion des Risikos für Tod oder Progression um signifikante 49 % (HR [95%-KI]: 0,51 [0,40; 0,64]).

Im indirekten Vergleich nach Bucher von Cabozantinib + Nivolumab mit Pembrolizumab + Axitinib über den Brückenkomparator Sunitinib zeigte sich kein signifikanter Unterschied (HR [95%-KI]: 0,74 [0,54; 1,01]). Das Ergebnis für Patienten mit intermediärem Risiko (IMDC-Score 1 – 2) und mit ungünstigem Risiko (IMDC-Score 3 – 6) war gleichgerichtet: Intermediäres Risiko (IMDC-Score 1 – 2) HR [95%-KI]: 0,81 [0,57; 1,14]; ungünstiges Risiko (IMDC-Score 3 – 6) HR [95%-KI]: 0,67 [0,35; 1,27].

Ipsen Pharma GmbH ist bekannt, dass die Anerkennung des Progressionsfreien Überlebens innerhalb des G-BA kontrovers diskutiert wird, vertritt jedoch die Ansicht, dass das Progressionsfreie Überleben einen validen, patientenrelevanten Endpunkt darstellt und zieht dieses daher zur Ableitung des Zusatznutzens heran. In der Gesamtschau ergibt sich daraus gemäß AM-NutzenV (§ 5 Absatz 7 Satz 2) (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz 2019) für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EQ-5D-3L Index / EQ-5D VAS

Der EQ-5D ist ein von der internationalen Forschungsgruppe (International research group European Quality of Life, EuroQoL) entwickeltes verlässliches und validiertes Messinstrument (Boer et al. 2004) mit guter Evidenz (Rabin und Charro 2001) für die selbstberichtete Lebensqualität. Er besteht aus einem deskriptiven Teil (EQ-5D-3L) und einer visuellen Analogskala (EQ-5D VAS). Der deskriptive Teil EQ-5D-3L Index beschreibt die Lebensqualität von Erwachsenen auf fünf Dimensionen (Mobilität, Selbstversorgung, allgemeine Aktivitäten, Schmerz/körperliche Beschwerden, Angst/Depression). Die

EQ-5D VAS erlaubt den Patienten ihre eigene Lebensqualität im Wertebereich von 0 (schlechtestes annehmbares Befinden) bis 100 (bestes annehmbares Befinden) anzukreuzen. Die EQ-5D VAS stellt somit ein allgemeines quantitatives Maß für die Gesundheit eines Patienten entsprechend seiner eigenen Beurteilung dar.

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität EQ-5D-3L Index ergab sich zum Datenschnitt 10. September 2020 kein signifikanter Unterschied in den LS-Means (least square means) zwischen den Behandlungsgruppen (LS-MW [95 %-KI]: 0,05 [0,02; 0,07]; Hedges's g [95 %-KI]: 0,28 [0,09; 0,47]). Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität EQ-5D VAS ergab sich zum Datenschnitt 10. September 2020 kein signifikanter Unterschied in den LS-Means (least square means) zwischen den Behandlungsgruppen (LS-MW [95 %-KI]: 3,97 [2,00; 5,94]; Hedges's g [95 %-KI]: 0,32 [0,13; 0,51]).

Für einen indirekten Vergleich liegen keine geeigneten Daten vor.

Für die Endpunkte gesundheitsbezogene Lebensqualität EQ-5D-3L Index und EQ-5D VAS ist ein Zusatznutzen von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab für Subpopulation D2 nicht belegt.

FKSI-19

Der FKSI-19 ist ein spezifisch auf Nierenkrebs ausgerichteter Fragebogen bestehend aus 19 Punkten, in welchem der Patient die Symptomatik und Lebensqualität des fortgeschrittenen Nierenkrebses selbst evaluiert. Der FKSI-19 wird ausführlich in der Publikation von Rothrock et al. 2013 (Rothrock et al. 2013) als Weiterentwicklung (Ergänzung) der patientenrelevanten und validierten Fragebögen FKSI-15 und FKSI-DRS beschrieben. Rao et al. 2009 beschreiben ebenfalls die Entwicklung des FKSI-19 und zeigen die gute Vergleichbarkeit zwischen dem renal cell carcinoma – symptom index (RCC-SI) mit dem FKSI-19 (Rao et al. 2009). Darüber hinaus werden dem FKSI-19 im Vergleich zum RCC-SI Vorteile zugesprochen, da mit weniger und besser bzw. klarer formulierten Fragen dasselbe Ausmaß der krankheitsbezogenen Symptome abgefragt werden kann.

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität FKSI-19 ergab sich zum Datenschnitt 10. September 2020 ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab gegenüber Sunitinib (LS-MW [95 %-KI]: 3,08 [1,87; 4,29]; Hedges's g [95 %-KI]: 0,40 [0,21; 0,59]).

Für einen indirekten Vergleich liegen keine geeigneten Daten vor.

In der Gesamtschau ergibt sich daraus gemäß AM-NutzenV (§ 5 Absatz 7 Satz 2) (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz 2019) für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität FKSI-19 ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab für Subpopulation D2.

FKSI-DRS

Der Fragebogen FKSI-DRS (9-Item-Version) stellt eine Subskala aus dem Lebensqualitätsfragebogen FKSI-19 dar. Die aus dem FKSI-Fragebogen entnommene Teilmenge besteht aus 9 Fragen, welche die vorwiegend im Zusammenhang mit Nierenkrebs stehenden Symptome aufgreifen (Rothrock et al. 2013).

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität FKSI-DRS ergab sich zum Datenschnitt 10. September 2020 ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab gegenüber Sunitinib (LS-MW [95 %-KI]: 1,52 [1,02; 2,02]; Hedges's g [95 %-KI]: 0,48 [0,29; 0,67]).

Für einen indirekten Vergleich liegen keine geeigneten Daten vor.

In der Gesamtschau ergibt sich daraus gemäß AM-NutzenV (§ 5 Absatz 7 Satz 2) (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz 2019) für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität FKSI-DRS ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab für Subpopulation D2.

Verträglichkeit

Die vorliegenden Ergebnisse basieren auf der Sicherheits-Population zum Datenschnitt: 10. September 2020. Generell zeigen diese Auswertungen ähnliche Ergebnisse zu den Ergebnissen des vorigen Datenschnitts, was für eine hohe Robustheit und Sicherheit der Ergebnisse spricht.

SUE (ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung)

In der CheckMate 9ER-Studie in Population D2 mit intermediärem oder ungünstigem Risiko nach IMDC trat bis zum 10. September 2020 bei 111 Patienten (45,1 %) (30 Tage Nachverfolgungsperiode) bzw. 124 Patienten (50,4 %) (100 Tage Nachverfolgungsperiode) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und 97 Patienten (39,0 %) (30 Tage Nachverfolgungsperiode) bzw. 110 Patienten (44,2 %) (100 Tage Nachverfolgungsperiode) im Sunitinib-Arm mindestens ein SUE ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung auf. Somit war der Anteil an Patienten mit Ereignis für die Kombinationstherapie höher und die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten SUE im Cabozantinib + Nivolumab-Arm mit 21,22 [14,49; n. e.] Monaten (30 Tage Nachverfolgung) bzw. 16,82 [12,22; 23,66] Monaten (100 Tage Nachverfolgung) kürzer als im Sunitinib-Arm mit n. e. [13,93; n. e.] Monaten (30 Tage Nachverfolgung) bzw. 19,25 [11,20; n.e.] Monaten (100 Tage Nachverfolgung). Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich im Cabozantinib +Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine numerische Reduktion des Risikos für das Auftreten eines SUE um 11 % (HR [95%-KI]: 0,89 [0,67; 1,17] bei einer Nachverfolgungsperiode von 30 Tagen bzw. 0,89 [0,69; 1,16] bei einer Nachverfolgungsperiode von 100 Tagen).

Für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ist die Nachverfolgungsperiode für den Vergleich Cabozantinib + Nivolumab vs. Sunitinib 100 Tage, während sie für den Vergleich

Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib 90 Tage ist, was einen Effekt zuungunsten von Cabozantinib + Nivolumab haben könnte.

Im indirekten Vergleich nach Bucher für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse lag das HR [95%-KI] von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab gegenüber Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib für die Subpopulation D2 bei 0,82 [0,57; 1,18], für Patienten mit intermediärem Risiko (IMDC-Score 1 – 2) bei 0,95 [0,62; 1,44] und bei Patienten mit ungünstigem Risiko (IMDC-Score 3 – 6) bei 0,69 [0,34; 1,43] und zeigte damit eine numerische Reduktion.

Auf Basis dieser Ergebnisse gilt für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten eines SUE der Zusatznutzen von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab gemäß AM-NutzenV als nicht belegt (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz 2019).

Schwere UE (UE mit Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3 (ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung)

In der CheckMate 9ER-Studie in Population D2 mit intermediärem oder ungünstigem Risiko nach IMDC trat bis zum 10. September 2020 bei 190 Patienten (77,2 %) (30 Tage Nachverfolgungsperiode) bzw. 192 Patienten (78,0 %) (100 Tage Nachverfolgungsperiode) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und 176 Patienten (70,7 %) (30 Tage Nachverfolgungsperiode) bzw. 186 Patienten (74,4 %) (100 Tage Nachverfolgungsperiode) im Sunitinib-Arm mindestens ein schweres UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung auf. Somit war der Anteil an Patienten mit Ereignis für die Kombinationstherapie zwar höher, die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm mit 4,37 [2,79; 5,78] Monaten (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgungsperiode) jedoch länger als im Sunitinib-Arm mit 2,76 [2,10; 4,40] Monaten (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgungsperiode). Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich somit im Cabozantinib +Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine numerische Reduktion des Risikos für das Auftreten eines schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) um 14 % (HR [95%-KI]: 0,86 [0,70; 1,06]) bei einer Nachverfolgungsperiode von 30 Tagen bzw. um 15 % (HR [95%-KI]: 0,85 [0,69; 1,04]) bei einer Nachverfolgungsperiode von 100 Tagen.

Im indirekten Vergleich wird eine Nachverfolgungsperiode von 30 Tagen betrachtet, da dieser Zeitraum für beide Studien verfügbar ist.

Im indirekten Vergleich nach Bucher für schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) lag das HR [95%-KI] von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab gegenüber Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib für die Subpopulation D2 bei 0,96 [0,72; 1,26], für Patienten mit intermediärem Risiko (IMDC-Score 1 – 2) bei 0,89 [0,65; 1,49] und bei Patienten mit ungünstigem Risiko (IMDC-Score 3 – 6) bei 1,43 [0,79; 2,60].

Auf Basis dieser Ergebnisse gilt für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten eines schweren UE (UE mit Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3) der Zusatznutzen von Cabozantinib in Kombination

mit Nivolumab gemäß AM-NutzenV als nicht belegt (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz 2019).

UE, die zum Therapieabbruch führten (ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung)

In der CheckMate 9ER-Studie in Population D2 mit intermediärem oder ungünstigem Risiko nach IMDC trat bis zum 10. September 2020 bei 74 Patienten (30,1 %) (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgungsperiode) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und 41 Patienten (16,5 %) (30 Tage Nachverfolgungsperiode) bzw. 44 Patienten (17,4 %) (100 Tage Nachverfolgungsperiode) im Sunitinib-Arm ein UE, das zum Therapieabbruch führt, ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung auf. Somit war der Anteil an Patienten mit Ereignis für die Kombinationstherapie höher. Die mediane Zeit [95%-KI] bis zum UE, das zum Therapieabbruch führt, war in beiden Armen und für beide Nachverfolgungsdauern jeweils n. e. [n. e.; n. e.] Monate. Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich somit im Cabozantinib +Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine Erhöhung des Risikos für das Auftreten eines UE, das zum Therapieabbruch führt, um 46 % (HR [95%-KI]: 1,46 [0,99; 2,15]) bei einer Nachverfolgungsperiode von 30 Tagen bzw. um 47 % (HR [95%-KI]: 1,47 [1,01; 2,13]) bei einer Nachverfolgungsperiode von 100 Tagen.

Im indirekten Vergleich wird eine Nachverfolgungsperiode von 30 Tagen betrachtet, da dieser Zeitraum für beide Studien verfügbar ist.

Im indirekten Vergleich nach Bucher für unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen, lag das HR [95%-KI] von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab gegenüber Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib für die Subpopulation D2 bei 0,80 [0,47; 1,37], für Patienten mit intermediärem Risiko (IMDC-Score 1 – 2) bei 0,80 [0,43; 1,49] und bei Patienten mit ungünstigem Risiko (IMDC-Score 3 – 6) bei 0,96 [0,33; 2,79].

Auf Basis dieser Ergebnisse gilt für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten von UE, die zum Therapieabbruch führten, der Zusatznutzen von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab AM-NutzenV als nicht belegt (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz 2019).

SUE nach SOC und PT

Im Weiteren werden jene SUE nach SOC und PT beschrieben, für die sich statistisch signifikante Unterschiede (p-Wert < 0,05) gegenüber Sunitinib ergaben und für die die Hazard Ratio und ihr Konfidenzintervall schätzbar war. Für einen indirekten Vergleich liegen keine Daten für die Subpopulationen vor.

SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Zur Nachverfolgungsperiode 30 Tage trat bei 2 Patienten (0,8 %) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und bei 13 Patienten (5,2 %) im Sunitinib-Arm mindestens ein SUE der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ auf. Die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten SUE der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems wurde in beiden Armen nicht erreicht. Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich somit im Cabozantinib + Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine signifikante Reduktion

des Risikos für mindestens ein SUE der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ (HR [95%-KI]: 0,14 [0,03; 0,62]).

Zur Nachverfolgungsperiode 100 Tage trat bei 3 Patienten (1,2 %) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und bei 15 Patienten (6,0 %) im Sunitinib-Arm mindestens ein SUE der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ auf. Die mediane Zeit [95%-KI] bis zur ersten SUE der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ wurde in beiden Armen nicht erreicht. Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich somit im Cabozantinib + Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine signifikante Reduktion des Risikos für mindestens ein SUE der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ (HR [95%-KI]: 0,18 [0,05; 0,61]).

In der Gesamtschau ergibt sich daraus gemäß AM-NutzenV (§ 5 Absatz 7 Satz 2) (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz 2019) für den Endpunkt SUE der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab für Subpopulation D2.

PT Anämie

Zur Nachverfolgungsperiode 100 Tage trat bei 2 Patienten (0,8 %) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und bei 11 Patienten (4,4 %) im Sunitinib-Arm mindestens ein SUE der PT „Anämie“ auf. Die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten SUE der PT „Anämie“ wurde in beiden Armen nicht erreicht. Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich somit im Cabozantinib + Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine signifikante Reduktion des Risikos für mindestens ein SUE der PT „Anämie“ (HR [95%-KI]: 0,16 [0,04; 0,72]).

In der Gesamtschau ergibt sich daraus gemäß AM-NutzenV (§ 5 Absatz 7 Satz 2) (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz 2019) für den Endpunkt SUE der PT „Anämie“ ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab für Subpopulation D2.

SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Zur Nachverfolgungsperiode 30 Tage trat bei 10 Patienten (4,1 %) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und bei 13 Patienten (5,2 %) im Sunitinib-Arm mindestens ein SUE der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ auf. Die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten SUE der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ wurde in beiden Armen nicht erreicht. Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich somit im Cabozantinib + Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine numerische Reduktion des Risikos für mindestens ein SUE der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (HR [95%-KI]: 0,59 [0,25; 1,35]).

Zur Nachverfolgungsperiode 100 Tage trat bei 12 Patienten (4,9 %) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und bei 19 Patienten (7,6 %) im Sunitinib-Arm mindestens

ein SUE der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ auf. Die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten SUE der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ wurde in beiden Armen nicht erreicht. Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich somit im Cabozantinib + Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine Reduktion des Risikos für mindestens ein SUE der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (HR [95%-KI]: 0,48 [0,23; 1,00]).

Auf Basis dieser Ergebnisse gilt für den Endpunkt Zeit bis zu SUE der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ der Zusatznutzen von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab gemäß AM-NutzenV als nicht belegt (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz 2019).

SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Zur Nachverfolgungsperiode 30 Tage trat bei 4 Patienten (1,6 %) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und bei 10 Patienten (4,0 %) im Sunitinib-Arm mindestens ein SUE der SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ auf. Die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten SUE der SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ wurde in beiden Armen nicht erreicht. Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich somit im Cabozantinib + Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine numerische Reduktion des Risikos für mindestens ein SUE der SOC „Allgemeine Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ (HR [95%-KI]: 0,32 [0,10; 1,02]).

Zur Nachverfolgungsperiode 100 Tage trat bei 5 Patienten (2,0 %) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und bei 11 Patienten (4,4 %) im Sunitinib-Arm mindestens ein SUE der SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ auf. Die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten SUE der SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ wurde in beiden Armen nicht erreicht. Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich somit im Cabozantinib + Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine numerische Reduktion des Risikos für mindestens ein SUE der SOC „Allgemeine Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ (HR [95%-KI]: 0,35 [0,12; 1,02]).

Auf Basis dieser Ergebnisse gilt für den Endpunkt Zeit bis zu SUE Erkrankungen der Nieren und Harnwege der Zusatznutzen von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab gemäß AM-NutzenV als nicht belegt (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz 2019).

UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 nach SOC und PT

Im Weiteren werden jene UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 nach SOC und PT beschrieben, für die sich statistisch signifikante Unterschiede ergaben und für die die Hazard Ratio und ihr Konfidenzintervall schätzbar war. Für einen indirekten Vergleich liegen keine Daten für die Subpopulationen vor.

SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Zur Nachverfolgungsperiode 30 Tage trat bei 11 Patienten (4,5 %) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und bei 36 Patienten (14,5 %) im Sunitinib-Arm mindestens

ein Ereignis der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ auf. Die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten Ereignis der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ betrug im Sunitinib-Arm 31,54 [31,54; n. e.] Monate und wurde im Cabozantinib + Nivolumab-Arm nicht erreicht. Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich somit im Cabozantinib + Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine signifikante Reduktion des Risikos für mindestens ein Ereignis der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (HR [95%-KI]: 0,24 [0,12; 0,47]).

Zur Nachverfolgungsperiode 100 Tage trat bei 13 Patienten (5,3 %) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und bei 38 Patienten (15,3 %) im Sunitinib-Arm mindestens ein Ereignis der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ auf. Die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten Ereignis der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ betrug im Sunitinib-Arm 31,54 [31,54; n. e.] Monate und wurde im Cabozantinib + Nivolumab-Arm nicht erreicht. Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich somit im Cabozantinib + Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine signifikante Reduktion des Risikos für mindestens ein Ereignis der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ (HR [95%-KI]: 0,28 [0,15; 0,52]).

In der Gesamtschau ergibt sich daraus gemäß AM-NutzenV (§ 5 Absatz 7 Satz 2) (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz 2019) für den Endpunkt Zeit bis zu CTCAE-Grad ≥ 3 der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab für Subpopulation D2.

PT Anämie

Zur Nachverfolgungsperiode 30 Tage trat bei 7 Patienten (2,8 %) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und bei 13 Patienten (5,2 %) im Sunitinib-Arm mindestens ein Ereignis der PT „Anämie“ auf. Die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten Ereignis der PT „Anämie“ betrug im Sunitinib-Arm 31,54 [31,54; n. e.] Monate und wurde im Cabozantinib + Nivolumab-Arm nicht erreicht. Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich somit im Cabozantinib + Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine Reduktion des Risikos für mindestens ein Ereignis der PT „Anämie“ (HR [95%-KI]: 0,43 [0,17; 1,09]).

Zur Nachverfolgungsperiode 100 Tage trat bei 8 Patienten (3,3 %) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und bei 16 Patienten (6,4 %) im Sunitinib-Arm mindestens ein Ereignis der PT „Anämie“ auf. Die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten Ereignis der PT „Anämie“ betrug im Sunitinib-Arm 31,54 [31,54; n. e.] Monate und wurde im Cabozantinib + Nivolumab-Arm nicht erreicht. Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich somit im Cabozantinib + Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine signifikante Reduktion des Risikos für mindestens ein Ereignis der PT „Anämie“ (HR [95%-KI]: 0,41 [0,18; 0,98]).

In der Gesamtschau ergibt sich daraus gemäß AM-NutzenV (§ 5 Absatz 7 Satz 2) (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz 2019) für den Endpunkt Zeit bis zu

CTCAE-Grad ≥ 3 der PT „Anämie“ ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab für Subpopulation D2.

PT Neutropenie

Zur Nachverfolgungsperiode 30 Tage trat bei 2 Patienten (0,8 %) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und bei 10 Patienten (4,0 %) im Sunitinib-Arm mindestens ein Ereignis der PT „Neutropenie“ auf. Die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten Ereignis der PT „Neutropenie“ wurde in beiden Armen nicht erreicht. Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich somit im Cabozantinib + Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine signifikante Reduktion des Risikos für mindestens ein Ereignis der PT „Neutropenie“ (HR [95%-KI]: 0,15 [0,03; 0,70]).

Zur Nachverfolgungsperiode 100 Tage trat bei 2 Patienten (0,8 %) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und bei 10 Patienten (4,0 %) im Sunitinib-Arm mindestens ein Ereignis der PT „Neutropenie“ auf. Die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten Ereignis der PT „Neutropenie“ wurde in beiden Armen nicht erreicht. Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich somit im Cabozantinib + Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine signifikante Reduktion des Risikos für mindestens ein Ereignis der PT „Neutropenie“ (HR [95%-KI]: 0,16 [0,03; 0,74]).

In der Gesamtschau ergibt sich daraus gemäß AM-NutzenV (§ 5 Absatz 7 Satz 2) (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz 2019) für den Endpunkt Zeit bis zu CTCAE-Grad ≥ 3 der PT „Neutropenie“ ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab für Subpopulation D2.

PT Thrombozytopenie

Zur Nachverfolgungsperiode 30 Tage trat bei 2 Patienten (0,8 %) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und bei 11 Patienten (4,4 %) im Sunitinib-Arm mindestens ein Ereignis der PT „Thrombozytopenie“ auf. Die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten Ereignis der PT „Thrombozytopenie“ wurde in beiden Armen nicht erreicht. Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich somit im Cabozantinib + Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine signifikante Reduktion des Risikos für mindestens ein Ereignis der PT „Thrombozytopenie“ (HR [95%-KI]: 0,16 [0,04; 0,72]).

Zur Nachverfolgungsperiode 100 Tage trat bei 2 Patienten (0,8 %) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und bei 11 Patienten (4,4 %) im Sunitinib-Arm mindestens ein Ereignis der PT „Thrombozytopenie“ auf. Die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten Ereignis der PT „Thrombozytopenie“ wurde in beiden Armen nicht erreicht. Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich somit im Cabozantinib + Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine signifikante Reduktion des Risikos für mindestens ein Ereignis der PT „Thrombozytopenie“ (HR [95%-KI]: 0,17 [0,04; 0,75]).

In der Gesamtschau ergibt sich daraus gemäß AM-NutzenV (§ 5 Absatz 7 Satz 2) (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz 2019) für den Endpunkt Zeit bis zu CTCAE-Grad ≥ 3 der PT „Thrombozytopenie“ ein Anhaltspunkt für einen nicht-

quantifizierbaren Zusatznutzen von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab für Subpopulation D2.

SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Zur Nachverfolgungsperiode 30 Tage trat bei 22 Patienten (8,9 %) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und bei 35 Patienten (14,1 %) im Sunitinib-Arm mindestens ein Ereignis der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ auf. Die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten Ereignis der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ wurde in beiden Armen nicht erreicht. Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich somit im Cabozantinib + Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine signifikante Reduktion des Risikos für mindestens ein Ereignis der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (HR [95%-KI]: 0,47 [0,27; 0,81]).

Zur Nachverfolgungsperiode 100 Tage trat bei 26 Patienten (10,6 %) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und bei 40 Patienten (16,1 %) im Sunitinib-Arm mindestens ein Ereignis der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ auf. Die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten Ereignis der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ wurde in beiden Armen nicht erreicht. Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich somit im Cabozantinib + Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine signifikante Reduktion des Risikos für mindestens ein Ereignis der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (HR [95%-KI]: 0,52 [0,32; 0,86]).

In der Gesamtschau ergibt sich daraus gemäß AM-NutzenV (§ 5 Absatz 7 Satz 2) (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz 2019) für den Endpunkt Zeit bis zu CTCAE-Grad ≥ 3 der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab für Subpopulation D2.

SOC Leber- und Gallenerkrankungen

Zur Nachverfolgungsperiode 30 Tage trat bei 19 Patienten (7,7 %) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und bei 5 Patienten (2,0 %) im Sunitinib-Arm mindestens ein Ereignis der SOC „Leber- und Gallenerkrankungen“ auf. Die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten Ereignis der SOC „Leber- und Gallenerkrankungen“ wurde in beiden Armen nicht erreicht. Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich somit im Cabozantinib + Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine signifikante Erhöhung des Risikos für mindestens ein Ereignis der SOC „Leber- und Gallenerkrankungen“ (HR [95%-KI]: 3,19 [1,19; 8,60]).

Zur Nachverfolgungsperiode 100 Tage trat bei 20 Patienten (8,1 %) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und bei 7 Patienten (2,8 %) im Sunitinib-Arm mindestens ein Ereignis der SOC „Leber- und Gallenerkrankungen“ auf. Die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten Ereignis der SOC „Leber- und Gallenerkrankungen“ wurde in beiden Armen nicht erreicht. Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich somit im Cabozantinib + Nivo-

lumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine signifikante Erhöhung des Risikos für mindestens ein Ereignis der SOC „Leber- und Gallenerkrankungen“ (HR [95%-KI]: 2,42 [1,01; 5,77]).

In der Gesamtschau ergibt sich daraus gemäß AM-NutzenV (§ 5 Absatz 7 Satz 2) (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz 2019) für den Endpunkt Zeit bis zu CTCAE-Grad ≥ 3 der SOC „Leber- und Gallenerkrankungen“ ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von nicht-quantifizierbaren Ausmaß von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab für Subpopulation D2.

PT Neutrophilenzahl erniedrigt

Zur Nachverfolgungsperiode 30 Tage trat bei 1 Patient (0,4 %) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und bei 11 Patienten (4,4 %) im Sunitinib-Arm mindestens ein Ereignis der PT „Neutrophilenzahl erniedrigt“ auf. Die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten Ereignis der PT „Neutrophilenzahl erniedrigt“ wurde in beiden Armen nicht erreicht. Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich somit im Cabozantinib + Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine signifikante Reduktion des Risikos für mindestens ein Ereignis der PT „Neutrophilenzahl erniedrigt“ (HR [95%-KI]: 0,08 [0,01; 0,61]).

Zur Nachverfolgungsperiode 100 Tage trat bei 1 Patient (0,4 %) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und bei 11 Patienten (4,4 %) im Sunitinib-Arm mindestens ein Ereignis der PT „Neutrophilenzahl erniedrigt“ auf. Die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten Ereignis der PT „Neutrophilenzahl erniedrigt“ wurde in beiden Armen nicht erreicht. Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich somit im Cabozantinib + Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine signifikante Reduktion des Risikos für mindestens ein Ereignis der PT „Neutrophilenzahl erniedrigt“ (HR [95%-KI]: 0,08 [0,01; 0,62]).

In der Gesamtschau ergibt sich daraus gemäß AM-NutzenV (§ 5 Absatz 7 Satz 2) (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz 2019) für den Endpunkt Zeit bis zu CTCAE-Grad ≥ 3 der PT „Neutrophilenzahl erniedrigt“ ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab für Subpopulation D2.

PT Hypophosphatämie

Zur Nachverfolgungsperiode 30 Tage trat bei 14 Patienten (5,7 %) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und bei 3 Patienten (1,2 %) im Sunitinib-Arm mindestens ein Ereignis der PT „Hypophosphatämie“ auf. Die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten Ereignis der PT „Hypophosphatämie“ wurde in beiden Armen nicht erreicht. Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich somit im Cabozantinib + Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine signifikante Erhöhung des Risikos für mindestens ein Ereignis der PT „Hypophosphatämie“ (HR [95%-KI]: 4,25 [1,22; 14,83]).

Zur Nachverfolgungsperiode 100 Tage trat bei 14 Patienten (5,7 %) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und bei 3 Patienten (1,2 %) im Sunitinib-Arm mindestens ein Ereignis der PT „Hypophosphatämie“ auf. Die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten Ereignis

der PT „Hypophosphatämie“ wurde in beiden Armen nicht erreicht. Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich somit im Cabozantinib + Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine signifikante Erhöhung des Risikos für mindestens ein Ereignis der PT „Hypophosphatämie“ (HR [95%-KI]: 4,44 [1,27; 15,49]).

In der Gesamtschau ergibt sich daraus gemäß AM-NutzenV (§ 5 Absatz 7 Satz 2) (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz 2019) für den Endpunkt Zeit bis zu CTCAE-Grad ≥ 3 der PT „Hypophosphatämie“ ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von nicht-quantifizierbaren Ausmaß von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab für Subpopulation D2.

Gesamtfazit des Zusatznutzens in der Population D2

Der Zusatznutzen für Cabozantinib gegenüber Sunitinib wird unter Abwägung der Gewichtung folgender Ergebnisse quantifiziert.

In der Gesamtschau ergeben sich vier positive und kein negativer Effekt bezüglich Mortalität, Morbidität und Lebensqualität von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab im Vergleich zu Sunitinib bzw. der vom G-BA festgelegten zVT Pembrolizumab + Axitinib. In den Endpunkten der Verträglichkeit gab es für schwere oder schwerwiegende Nebenwirkungen keine relevanten Unterschiede von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab gegenüber Sunitinib bzw. der vom G-BA festgelegten zVT Pembrolizumab + Axitinib.

Für den Mortalitätsendpunkt Gesamtüberleben zeigte Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab einen signifikanten Vorteil im Vergleich zu Sunitinib und keinen Unterschied im indirekten Vergleich gegenüber Pembrolizumab + Axitinib. Daraus wird ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab abgeleitet.

Für den Morbiditätsendpunkt Progressionsfreies Überleben zeigte Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab einen signifikanten Vorteil im Vergleich zu Sunitinib und keinen Unterschied im indirekten Vergleich gegenüber Pembrolizumab + Axitinib. Daraus wird ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab abgeleitet. Aus Sicht von Ipsen Pharma GmbH hat der Endpunkt Progressionsfreies Überleben eine hohe klinische Relevanz für die Kontrolle des Krankheitsverlaufs beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom (siehe Patientenrelevanz und Validität der Endpunkte in Abschnitt 4.2.5.2).

Für die Endpunkte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität FKSI-19 und FKSI-DRS ergaben sich statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab gegenüber Sunitinib. Für einen indirekten Vergleich liegen keine geeigneten Daten vor. Daraus wird ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab abgeleitet.

Bezüglich Sicherheit und Verträglichkeit zeigt Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab bezüglich der schwerwiegenden Nebenwirkungen SUE und schwere UE keinen Unterschied

gegenüber Sunitinib. Im indirekten Vergleich zeigten sich keine Unterschiede zwischen Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab gegenüber Pembrolizumab + Axitinib bezüglich der schwerwiegenden Nebenwirkungen SUE, schwere UE und UE, die zum Therapieabbruch führen. In Bezug auf spezifische UE zeigen sich im Vergleich gegenüber Sunitinib Vorteile in Bezug auf SUE und schwere UE der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“, und der PT Anämie, sowie schwerer UE PT „Neutropenie“, der PT „Thrombozytopenie“,der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“, und der PT „Neutrophilenzahl erniedrigt“ und ein geringerer Nutzen für schwere UE der SOC „Leber- und Gallenerkrankungen“ und PT „Hypophosphatämie“; für einen indirekten Vergleich liegen keine geeigneten Daten vor. Bezüglich Verträglichkeit ergibt sich insgesamt ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen.

Somit ergibt sich insgesamt unter Abwägung der Nutzen- und Schadensaspekte für die Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit intermediärem oder ungünstigem Risiko ein nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen für Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab.

Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab ist somit eine neue Therapieoption in der Erstlinienbehandlung des Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen mit intermediärem und ungünstigem Risiko, die eine relevante Verbesserung des therapierelevanten Nutzens gezeigt hat.

Basierend auf den oben beschriebenen Ergebnissen wird für beide Populationen D1 und D2 jeweils ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen abgeleitet.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Unter Abwägung der genannten Gesichtspunkte wird für die beiden Population D1 mit günstigem Risiko und D2 mit intermediärem oder ungünstigem Risiko in der Gesamtschau der Zusatznutzen von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab gegenüber der vom G-BA festegelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet als:

Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen.

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

– Patientenpopulation
– Intervention
– Vergleichstherapie
– Endpunkte
– Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Cabozantinib

Cabozantinib ist ein Multi-Target-Tyrosinkinase-Inhibitor (MTKI), der mehrere Rezeptortyrosinkinasen hemmt, die an Tumorwachstum und Angiogenese, am pathologischen Knochenumbau sowie an der Entwicklung von Metastasen beteiligt sind. Cabozantinib unterscheidet sich von den bereits zugelassenen Rezeptortyrosinkinase-Inhibitoren durch die gleichzeitige Hemmung von vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor-Rezeptor (VEGFR), growth arrest specific 6-Rezeptor (AXL) und Hepatozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptorprotein (MET). Die erhöhte MET- sowie AXL-Expression können wichtige Faktoren bei der Tumorresistenzentwicklung und Metastasierung während der VEGFR-gerichteten Therapie mit Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) sein. Im Hinblick auf die evasive Resistenzentwicklung und das Fortschreiten des Tumors weist Cabozantinib somit einen entscheidenden Vorteil gegenüber der alleinigen Hemmung des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor-(VEGF)-Signalwegs auf.

Fragestellung

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab zur Behandlung des fortgeschrittenen oder metasta-

sierten Nierenzellkarzinoms (renal cell carcinoma, RCC) bei nicht vorbehandelten Erwachsenen gegenüber Sunitinib und der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte (siehe 4.2.5.2) auf Basis von randomisierten, kontrollierten klinischen Studien.

Der G-BA empfiehlt in Abhängigkeit vom Risikoprofil der Patienten die folgenden Therapieoptionen als zVT (G-BA 2021):

D1. Patienten mit günstiger Prognose (IMDC-Score 0): Vergleichstherapie Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib

D2. Patienten mit intermediärer oder ungünstiger Prognose (IMDC-Score ≥ 1): Vergleichstherapie Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab oder Avelumab in Kombination mit Axitinib (nur für Patienten mit ungünstigem Risikoprofil) oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab

Mit der Studie Checkmate 9ER (CA2099ER) liegt eine direkt vergleichende Studie von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab gegenüber Sunitinib vor. In der Studie sind Patienten mit günstigem, intermediärem und ungünstigem Risikoprofil nach IMDC-Kriterien eingeschlossen. Es liegt keine direkt vergleichende Studie gegenüber Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib (für alle Risikoprofile) oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (für intermediäres oder ungünstiges Risikoprofil) oder Avelumab in Kombination mit Axitinib (für ungünstiges Risikoprofil) vor.

Für die Bewertung des Zusatznutzens werden somit Daten aus einer randomisierten kontrollierten Studie (RCT) und zweier indirekter Vergleiche unter Berücksichtigung der patientenrelevanten Endpunkte Mortalität, Morbidität, Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Verringerung der Nebenwirkungen herangezogen.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer

und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Es wurden Ein- und Ausschlusskriterien definiert, um diejenigen Studien zu identifizieren, welche für die Beantwortung der in Abschnitt 4.2.1 dargelegten Fragestellung geeignet sind. Die Selektionskriterien beziehen sich auf die Patientenpopulation, die Intervention, die Vergleichstherapie, auf Studienendpunkte sowie das Studiendesign, den Publikationstyp und die Studiendauer.

Für Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurden für direkte sowie indirekte Vergleiche die in Tabelle 4-G (Fragestellung D1) und Tabelle 4-H (Fragestellung D2) definierten Einschlusskriterien herangezogen. Dabei kam für indirekte Vergleiche jeweils nur Sunitinib als Brückenkomparator in Frage.

Für RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie für einen indirekten Vergleich wurden für die Fragestellungen D1 und D2 die in Tabelle 4-I und Tabelle 4-J beschriebenen Einschlusskriterien berücksichtigt.

Bei der jeweiligen Fragestellung wurde das Einschlusskriterium als erfüllt angesehen, wenn es bei mindestens 80 % der in der Studie eingeschlossenen Patienten zutraf bzw. eine separate Auswertung der relevanten Population vorlag (IQWiG 2020a).

Patientenpopulation

Die Patientenpopulation umfasst entsprechend der Zulassung von Cabozantinib (Ipsen Pharma GmbH 2021) erwachsene Patienten (Alter ≥ 18 Jahre) mit nicht vorbehandelten fortgeschrittenem oder metastasiertem Nierenzellkarzinom gemäß der jeweiligen Fragestellung:

D1. Mit günstiger Prognose (IMDC-Score 0) (Tabelle 4-G bzw. Tabelle 4-I)

D2. Mit intermediärer oder ungünstiger Prognose (IMDC-Score ≥ 1) (Tabelle 4-H bzw. Tabelle 4-J)

Intervention

Die zu bewertende Intervention ist Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab. Gemäß Fachinformation (Ipsen Pharma GmbH 2021) wird Cabozantinib mit einer Dosis von einmal täglich 40 mg per os und Nivolumab intravenös in einer Dosis von 240 mg alle zwei Wochen oder 480 mg i.v. alle vier Wochen eingenommen.

Für die Recherche mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie für indirekte Vergleiche ist die Intervention Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib. Gemäß Fachinformation (Merck Sharp & Dohme Corp. 2020a) wird Pembrolizumab mit einer Dosis von 200 mg intravenös alle drei Wochen und Axitinib oral in einer Dosis von 5 mg zweimal täglich eingenommen.

Vergleichsintervention

Gemäß den verfügbaren Studien und den Vorgaben des G-BA zur zVT (G-BA 2021) und den darauf basierenden Festlegungen in Abschnitt 3.1. von Modul 3 wurden als Einschlusskriterium für Studien folgende Vergleichstherapien (Komparatoren in der Studie) definiert:

D1. Sunitinib oder Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib in der zugelassenen Dosierung (Merck Sharp & Dohme Corp. 2020a, 2020b; Pfizer Pharma GmbH 2020a, 2020b) (Tabelle 4-G, Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel) bzw. Sunitinib als Brückenkomparator in der zugelassenen Dosierung (Pfizer Pharma GmbH 2020b) (Tabelle 4-I, Studien für einen indirekten Vergleich) bei Patienten mit günstigem Risikoprofil

D2. Sunitinib oder Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab oder Avelumab in Kombination mit Axitinib (nur für Patienten mit ungünstigem Risikoprofil) in der zugelassenen Dosierung (Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA 2021a, 2021b; Merck KGaA 2021; Merck Sharp & Dohme Corp. 2020a, 2020b; Pfizer Pharma GmbH 2020a, 2020b) (Tabelle 4-H, Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel) bzw. Sunitinib als Brückenkomparator in der zugelassenen Dosierung (Pfizer Pharma GmbH 2020b) (Tabelle 4-J, Studien für einen indirekten Vergleich) bei Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil

War in einer Studie eines der Einschlusskriterien hinsichtlich Intervention oder Vergleichstherapie verletzt, wurde die Studie aus der Nutzenbewertung ausgeschlossen.

Endpunkte

Es müssen verwertbare Ergebnisse (Effektschätzer und Streumaße) zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus den Kategorien

- Mortalität
- Morbidität
- Unerwünschte Ereignisse
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität

innerhalb der in Betracht kommenden Studien berichtet werden.

Gemäß § 2 Absatz 3 und 4 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) besteht der Zusatznutzen eines Arzneimittels aus einem patientenrelevanten therapeutischen Effekt. Dieser liegt vor, wenn gegenüber der zVT eine Verbesserung des Gesundheitszustands, eine Verkürzung der Krankheitsdauer, eine Verlängerung des Überlebens, eine Verringerung von Nebenwirkungen oder eine Verbesserung der Lebensqualität erreicht wird (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz 2019).

Studientypen

RCTs sind mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt werden. Da die genannten Endpunkte im Rahmen von RCT beurteilt werden können, wird der Studientyp auf RCT beschränkt, um die größte Ergebnissicherheit zu gewährleisten.

Studiendauer

Die Studiendauer unterliegt keiner Einschränkung, soll aber eine adäquate Auswertung des Gesamtüberlebens und des progressionsfreien Überlebens erlauben.

Datenquellen

Zur Darstellung der Ergebnisse sowie zur Bewertung des Verzerrungspotenzials von Studien ist es erforderlich, dass die notwendigen Informationen so umfassend wie möglich vorliegen. Daher wurden nur Studien eingeschlossen, zu denen die Ergebnisse in Form einer Originalpublikation, eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister oder eines Studienberichts vorlagen. Ausgeschlossen wurden Studien, zu denen lediglich Berichte in Form von Abstracts, Kongressbeiträgen oder Postern oder in ähnlicher, unvollständiger Form vorlagen.

Tabelle 4-G: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Fragestellung D1 (RCT und RCT für indirekte Vergleiche)

	Einschlusskriterium (Nichterfüllung führt automatisch zum Ausschluss)	**Ausschlusskriterium**
E1[a] Patientenpopulation	Nicht-vorbehandelte, erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem RCC und günstigem Risikoprofil nach IMDC Kriterien	Vorbehandlung, intermediäres oder ungünstiges Risikoprofil nach IMDC-Kriterien
E2 Intervention	**Kombinationstherapie Cabozantinib und Nivolumab** Cabozantinib in der zugelassenen Dosierung: Einmal täglich 40 mg per os. Nivolumab in der zugelassenen Dosierung: 240 mg i.v. alle zwei Wochen oder 480 mg i.v. alle vier Wochen. Möglichkeit der Dosisreduktion entsprechend der Fachinformationen (Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA 2021a; Ipsen Pharma GmbH 2021).	Andere Wirkstoffe oder andere Wirkstoffkombinationen, Monotherapie. Anwendung nicht in zulassungskonformer Dosierung oder Schema
E3 Vergleichstherapie	**Kombinationstherapie Pembrolizumab und Axitinib** Pembrolizumab in der zugelassenen Dosierung:	Andere Wirkstoffe oder anderer Wirkstoffkombinationen, Anwendung nicht in zulassungskonformer Dosierung oder Schema

	Einschlusskriterium (Nichterfüllung führt automatisch zum Ausschluss)	**Ausschlusskriterium**
	200 mg i.v. alle drei Wochen über 30 Minuten. Axitinib in der zugelassenen Dosierung: Zweimal täglich 5 mg per os. Möglichkeit der Dosisanpassung entsprechend der Fachinformationen (Merck Sharp & Dohme Corp. 2020a, 2020b; Pfizer Pharma GmbH 2020a) oder **Sunitinib** in der zugelassenen Dosierung: Einmal täglich 50 mg per os für 4 aufeinanderfolgende Wochen, gefolgt von einer 2-wöchigen Pause Gemäß Fachinformation kann die Therapie abhängig von der individuellen Sicherheit und Verträglichkeit eine Dosierungsanpassung in 12,5-mg-Schritten erfordern (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation) (Pfizer Pharma GmbH 2020b)	
E4 Studienendpunkte	Es werden Ergebnisse (Effektschätzer und Streumaße) für mindestens einen patientenrelevanten Endpunkt aus den folgenden Kategorien berichtet: • Mortalität • Morbidität / Symptomatik • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Unerwünschte Ereignisse	Keine patientenrelevanten Endpunkte dargestellt
E5 Studiendesign	RCT	Präklinische *in vitro*- und *in vivo*-Studien, nicht randomisierte und/oder nicht kontrollierte Studien
E6 Publikationstyp	Verfügbares Dokument (Vollpublikation, Studienbericht oder Registereintrag etc.), das entsprechend den Kriterien des CONSORT Statements genügende und für die Beantwortung der Dossierfragestellung relevante Primärdaten enthält	Abstracts, narrative Reviews, Letter, Kommentare und andere Sekundärpublikationen Nicht den CONSORT Kriterien entsprechende Publikationen Registereinträge ohne berichtete Ergebnisse
E7 Studiendauer	Keine Einschränkung	

CONSORT: Consolidated standards of reporting trials; per os: oral; RCC: Renal cell carcinoma; RCT: Randomized controlled trial; VerfO: Verfahrensordnung

a: Das Einschlusskriterium wurde als erfüllt angesehen, wenn es bei mindestens 80 % der in der Studie eingeschlossenen Patienten zutraf bzw. eine separate Auswertung der relevanten Population vorlag (IQWiG 2020a).

Tabelle 4-H: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Fragestellung D2 (RCT und RCT für indirekte Vergleiche)

	Einschlusskriterium (Nichterfüllung führt automatisch zum Ausschluss)	**Ausschlusskriterium**
E1[a] Patientenpopulation	Nicht-vorbehandelte, erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem RCC und intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil nach IMDC Kriterien	Vorbehandlung, günstiges Risikoprofil nach IMDC-Kriterien
E2 Intervention	**Kombinationstherapie Cabozantinib und Nivolumab** Cabozantinib in der zugelassenen Dosierung: Einmal täglich 40 mg per os. Nivolumab in der zugelassenen Dosierung: 240 mg i.v. alle zwei Wochen oder 480 mg i.v. alle vier Wochen. Möglichkeit der Dosisreduktion entsprechend der Fachinformationen (Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA 2021a; Ipsen Pharma GmbH 2021).	Andere Wirkstoffe oder anderer Wirkstoffkombinationen, Monotherapie. Anwendung nicht in zulassungskonformer Dosierung oder Schema
E3 Vergleichstherapie	**Kombinationstherapie Pembrolizumab und Axitinib** Pembrolizumab in der zugelassenen Dosierung: 200 mg i.v. alle drei Wochen über 30 Minuten. Axitinib in der zugelassenen Dosierung: Zweimal täglich 5 mg per os. Möglichkeit der Dosisanpassung entsprechend der Fachinformationen (Merck Sharp & Dohme Corp. 2020a, 2020b; Pfizer Pharma GmbH 2020a). oder **Kombinationstherapie Nivolumab und Ipilimumab** Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab in der zugelassenen Dosierung: 3 mg/kg Nivolumab + 1 mg/kg Ipilimumab i.v. über 30 Minuten alle drei Wochen für die ersten vier Dosen. Anschließend Nivolumab als Monotherapie: 240 mg i.v. alle zwei Wochen über 30 Minuten oder 480 mg i.v. alle vier Wochen über 60 Minuten. Gemäß Fachinformationen werden keine Dosisanpassungen empfohlen (Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA 2021a, 2021b). oder	Andere Wirkstoffe oder andere Wirkstoffkombinationen, Anwendung nicht in zulassungskonformer Dosierung oder Schema

	Einschlusskriterium (Nichterfüllung führt automatisch zum Ausschluss)	**Ausschlusskriterium**
	Kombinationstherapie Avelumab und Axitinib (nur für Patienten mit ungünstigem Risikoprofil) Avelumab in der zugelassenen Dosierung: 800 mg i.v. alle zwei Wochen über 60 Minuten. Axitinib in der zugelassenen Dosierung: Zweimal täglich 5 mg per os. Gemäß Fachinformation von Avelumab werden keine Dosisanpassungen empfohlen (Merck KGaA 2021). Möglichkeit der Dosisanpassung von Axitinib entsprechend der Fachinformation (Pfizer Pharma GmbH 2020a) oder **Sunitinib** in der zugelassenen Dosierung: Einmal täglich 50 mg per os für 4 aufeinanderfolgende Wochen, gefolgt von einer 2-wöchigen Pause Gemäß Fachinformation kann die Therapie abhängig von der individuellen Sicherheit und Verträglichkeit eine Dosierungsanpassung in 12,5-mg-Schritten erfordern (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation) (Pfizer Pharma GmbH 2020b).	
E4 Studienendpunkte	Es werden Ergebnisse (Effektschätzer und Streumaße) für mindestens einen patientenrelevanten Endpunkt aus den folgenden Kategorien berichtet: • Mortalität • Morbidität / Symptomatik • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Unerwünschte Ereignisse	Keine patientenrelevanten Endpunkte dargestellt
E5 Studiendesign	RCT	Präklinische *in vitro*- und *in vivo*-Studien, nicht randomisierte und/oder nicht kontrollierte Studien
E6 Publikationstyp	Verfügbares Dokument (Vollpublikation, Studienbericht oder Registereintrag etc.), das entsprechend den Kriterien des CONSORT Statements genügende und für die Beantwortung der Dossierfragestellung relevante Primärdaten enthält	Abstracts, narrative Reviews, Letter, Kommentare und andere Sekundärpublikationen Nicht den CONSORT Kriterien entsprechende Publikationen Registereinträge ohne berichtete Ergebnisse
E7 Studiendauer	Keine Einschränkung	
CONSORT: Consolidated standards of reporting trials; per os: oral; RCC: Renal cell carcinoma; RCT: Randomized controlled trial; VerfO: Verfahrensordnung		

	Einschlusskriterium (Nichterfüllung führt automatisch zum Ausschluss)	**Ausschlusskriterium**
a: Das Einschlusskriterium wurde als erfüllt angesehen, wenn es bei mindestens 80 % der in der Studie eingeschlossenen Patienten zutraf bzw. eine separate Auswertung der relevanten Population vorlag (IQWiG 2020a).		

Tabelle 4-I: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib in der Fragestellung D1 (RCT für indirekte Vergleiche)

	Einschlusskriterium (Nichterfüllung führt automatisch zum Ausschluss)	**Ausschlusskriterium**
E1[a] Patientenpopulation	Nicht-vorbehandelte, erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem RCC und günstigem Risikoprofil nach IMDC Kriterien	Vorbehandlung, intermediäres oder ungünstiges Risikoprofil nach IMDC-Kriterien
E2 Intervention	**Kombinationstherapie Pembrolizumab und Axitinib** Pembrolizumab in der zugelassenen Dosierung: 200 mg i.v. alle drei Wochen über 30 Minuten. Axitinib in der zugelassenen Dosierung: Zweimal täglich 5 mg per os. Möglichkeit der Dosisanpassung entsprechend der Fachinformationen (Merck Sharp & Dohme Corp. 2020a, 2020b; Pfizer Pharma GmbH 2020a)	Andere Wirkstoffe oder andere Wirkstoffkombinationen, Monotherapie. Anwendung nicht in zulassungskonformer Dosierung oder Schema
E3 Vergleichstherapie	**Sunitinib** in der zugelassenen Dosierung: Einmal täglich 50 mg per os für 4 aufeinanderfolgende Wochen, gefolgt von einer 2-wöchigen Pause Gemäß Fachinformation kann die Therapie abhängig von der individuellen Sicherheit und Verträglichkeit eine Dosierungsanpassung in 12,5-mg-Schritten erfordern (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation) (Pfizer Pharma GmbH 2020b)	Andere Wirkstoffe oder Wirkstoffkombinationen, Anwendung nicht in zulassungskonformer Dosierung oder Schema
E4 Studienendpunkte	Es werden Ergebnisse (Effektschätzer und Streumaße) für mindestens einen patientenrelevanten Endpunkt aus den folgenden Kategorien berichtet: • Mortalität • Morbidität / Symptomatik • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Unerwünschte Ereignisse	Keine patientenrelevanten Endpunkte dargestellt
E5 Studiendesign	RCT	Präklinische *in vitro*- und *in vivo*-Studien, nicht randomisierte und/oder nicht kontrollierte Studien

	Einschlusskriterium (Nichterfüllung führt automatisch zum Ausschluss)	**Ausschlusskriterium**
E6 Publikationstyp	Verfügbares Dokument (Vollpublikation, Studienbericht oder Registereintrag etc.), das entsprechend den Kriterien des CONSORT Statements genügende und für die Beantwortung der Dossierfragestellung relevante Primärdaten enthält	Abstracts, narrative Reviews, Letter, Kommentare und andere Sekundärpublikationen Nicht den CONSORT Kriterien entsprechende Publikationen Registereinträge ohne berichtete Ergebnisse
E7 Studiendauer	Keine Einschränkung	
CONSORT: Consolidated standards of reporting trials; per os: oral; RCC: Renal cell carcinoma; RCT: Randomized controlled trial; VerfO: Verfahrensordnung a: Das Einschlusskriterium wurde als erfüllt angesehen, wenn es bei mindestens 80 % der in der Studie eingeschlossenen Patienten zutraf bzw. eine separate Auswertung der relevanten Population vorlag (IQWiG 2020a).		

Tabelle 4-J: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib in der Fragestellung D2 (RCT für indirekte Vergleiche)

	Einschlusskriterium (Nichterfüllung führt automatisch zum Ausschluss)	**Ausschlusskriterium**
E1[a] Patientenpopulation	Nicht-vorbehandelte, erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem RCC und intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil nach IMDC Kriterien	Vorbehandlung, günstiges Risikoprofil nach IMDC-Kriterien
E2 Intervention	**Kombinationstherapie Pembrolizumab und Axitinib** Pembrolizumab in der zugelassenen Dosierung: 200 mg i.v. alle drei Wochen über 30 Minuten. Axitinib in der zugelassenen Dosierung: Zweimal täglich 5 mg per os. Möglichkeit der Dosisanpassung entsprechend der Fachinformationen (Merck Sharp & Dohme Corp. 2020a, 2020b; Pfizer Pharma GmbH 2020a).	Andere Wirkstoffe oder andere Wirkstoffkombinationen, Monotherapie. Anwendung nicht in zulassungskonformer Dosierung oder Schema
E3 Vergleichstherapie	**Sunitinib** in der zugelassenen Dosierung: Einmal täglich 50 mg per os für 4 aufeinanderfolgende Wochen, gefolgt von einer 2-wöchigen Pause Gemäß Fachinformation kann die Therapie abhängig von der individuellen Sicherheit und Verträglichkeit eine Dosierungsanpassung in 12,5-mg-Schritten erfordern (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation) (Pfizer Pharma GmbH 2020b)	Andere Wirkstoffe oder Wirkstoffkombinationen, Anwendung nicht in zulassungskonformer Dosierung oder Schema

	Einschlusskriterium (Nichterfüllung führt automatisch zum Ausschluss)	**Ausschlusskriterium**
E4 Studienendpunkte	Es werden Ergebnisse (Effektschätzer und Streumaße) für mindestens einen patientenrelevanten Endpunkt aus den folgenden Kategorien berichtet: • Mortalität • Morbidität / Symptomatik • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Unerwünschte Ereignisse	Keine patientenrelevanten Endpunkte dargestellt
E5 Studiendesign	RCT	Präklinische *in vitro*- und *in vivo*-Studien, nicht randomisierte und/oder nicht kontrollierte Studien
E6 Publikationstyp	Verfügbares Dokument (Vollpublikation, Studienbericht oder Registereintrag etc.), das entsprechend den Kriterien des CONSORT Statements genügende und für die Beantwortung der Dossierfragestellung relevante Primärdaten enthält	Abstracts, narrative Reviews, Letter, Kommentare und andere Sekundärpublikationen Nicht den CONSORT Kriterien entsprechende Publikationen Registereinträge ohne berichtete Ergebnisse
E7 Studiendauer	Keine Einschränkung	
CONSORT: Consolidated standards of reporting trials; per os: oral; RCC: Renal cell carcinoma; RCT: Randomized controlled trial; VerfO: Verfahrensordnung a: Das Einschlusskriterium wurde als erfüllt angesehen, wenn es bei mindestens 80 % der in der Studie eingeschlossenen Patienten zutraf bzw. eine separate Auswertung der relevanten Population vorlag (IQWiG 2020a).		

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die bibliografische Literaturrecherche soll RCTs identifizieren, die zur Beantwortung der in Abschnitt 4.2.1 definierten Fragestellungen geeignet sind. Gesucht wurde zunächst nach RCTs, die einen direkten Vergleich von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab gegenüber Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib (oder gegenüber Sunitinib) in der Fragestellung D1 oder Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab oder Avelumab in Kombination mit Axitinib (nur für Patienten mit ungünstigem Risikoprofil) (oder gegenüber Sunitinib) in der Fragestellung D2 beinhalten. Für den Fall, dass keine direkt vergleichende Studie für einen Vergleich zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab und der vom G-BA bestimmten zVT identifiziert werden konnte, wurde eine zusätzliche Suche nach RCT mit einem Vergleich zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und dem Brückenkomparator Sunitinib durchgeführt, um diese für einen indirekten Vergleich zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der

zVT berücksichtigen zu können. Zusätzlich wurde für diesen Fall auch eine Recherche nach RCT mit der zVT und dem Brückenkomparator Sunitinib durchgeführt, die für einen indirekten Vergleich verwendet werden können.

Die Recherche wurde in den Datenbanken MEDLINE, Embase und Cochrane (Cochrane Central Register of Controlled Trials) durchgeführt. Für jede einzelne Datenbank wurde eine individuell adaptierte Suchstrategie entwickelt und separat angewandt. Der Suchzeitraum und die Sprache wurden nicht eingeschränkt. Die individuellen Suchstrategien, inklusive der aus jedem Suchschritt resultierenden Treffer, sind in Anhang 4-A dokumentiert. Die Ein- und Ausschlusskriterien zur Beantwortung der in Abschnitt 4.2.1 definierten Fragestellung geeigneten Studien sind in Abschnitt 4.2.2 dargestellt. Der Prozess der Selektion ist in Abschnitt 4.2.3.5 beschrieben. Die Ergebnisse der Suche sind in Abschnitt 4.3.1.1.2 dargestellt.

Der Informationsstand der Recherche bezieht sich auf den 01.03.2021. Alle bibliografischen Literaturrecherchen wurden über die internetbasierte Plattform OvidSP (http://ovidsp.ovid.com/) durchgeführt.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (https://clinicaldata.ema.europa.eu) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer

Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister/ Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/ Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Um in der Suche alle verfügbaren Studiendaten mit dem zu bewertenden Arzneimittel Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab für die frühe Nutzenbewertung zu berücksichtigen, wurde eine Studienregistersuche nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien in folgenden medizinischen Studienregistern durchgeführt:

- Clinicaltrials.gov
- International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal, Suchportal der World Health Organization (WHO)
- EU Clinical Trials Register (EU-CTR)

Der Informationsstand bezieht sich auf den 01.03.2021. Die einzelnen Suchstrategien für jede Datenbankabfrage sind in Anhang 4-B dokumentiert.

Zusätzlich wurde in den Studienergebnisdatenbanken

- Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (EMA)
- Arzneimittel-Informationssystem (AMIS)

nach Ergebnisberichten zu Studien gesucht, die bereits anderweitig identifiziert wurden.

Die Selektion der zur Beantwortung der in Abschnitt 4.2.1 definierten Fragestellung geeigneten Studien ist in Abschnitt 4.2.3.5 beschrieben. Die Ergebnisse der Suche sind in Abschnitt 4.3.1.1.3 dargestellt.

Für den Fall, dass keine direkt vergleichende Studie für einen Vergleich zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab gegenüber Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib (oder gegenüber Sunitinib) in der Fragestellung D1 oder Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab oder Avelumab in Kombination mit Axitinib (nur für Patienten mit ungünstigem Risikoprofil) (oder gegenüber Sunitinib) in der Fragestellung D2 beinhalten. Für den Fall, dass keine direkt vergleichende Studie für einen Vergleich zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab und der vom G-BA bestimmten zVT identifiziert werden konnte, wurde eine zusätzliche Suche nach RCT mit einem Vergleich zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und dem Brückenkomparator Sunitinib durchgeführt, um diese für einen indirekten Vergleich zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zVT berücksichtigen zu können. Zusätzlich wurde für diesen Fall auch eine Recherche nach RCT mit der zVT und dem Brückenkomparator Sunitinib durchgeführt, die für einen indirekten Vergleich verwendet werden können.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen[1]. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und

[1] Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staeck K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. BMJ 2015;350:h796

Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Entsprechend der Vorgaben wurde auf der Internetseite des G-BA nach Dokumenten aus der frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V mit dem zu bewertenden Arzneimittel Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab zur Studie CA2099ER (CheckMate 9ER) gesucht. Es wurden die Module 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, Nutzenbewertungen sowie G-BA Beschlüsse einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation geprüft nach anderweitig nicht verfügbaren Daten zu Studienmethodik und -ergebnissen.

Für den in Betracht gezogenen indirekten Vergleich gegenüber Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib (für beide Fragestellungen D1 und D2) wurde auf der Internetseite des G-BA nach Dokumenten aus der frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V zur Studie KEYNOTE-426 gesucht. Es wurden die Module 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, Nutzenbewertungen sowie G-BA Beschlüsse einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation geprüft nach anderweitig nicht verfügbaren Daten zu Studienmethodik und -ergebnissen.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechercheschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die durch die bibliografische Literaturrecherche (Abschnitt 4.2.3.2), Abfrage der Studienregister und Studienergebnisdatenbanken (Abschnitt 4.2.3.3) und Suche auf der Internetseite des G-BA (Abschnitt 4.2.3.4) identifizierten Studien zu Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab bzw. Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib wurden gemäß den in Abschnitt 4.2.2 prädefinierten Kriterien zum Ein- und Ausschluss relevanter Studien (siehe Tabelle 4-G bzw. Tabelle 4-I für Fragestellung D1 und Tabelle 4-H bzw. Tabelle 4-J für Fragestellung D2) von zwei unabhängigen Personen selektiert. Auf Basis aller verfügbaren Informationen (Titel, Abstract und Volltext bzw. Studienregistereintrag und eventuell darin hinterlegte Dokumente) wurden Studien bei Erfüllung aller Kriterien als relevant eingestuft, oder bei Nichterfüllung

eines oder mehrerer Kriterien, begründet ausgeschlossen. Bei Diskrepanzen im Selektionsprozess wurde die Einschätzung einer unabhängigen dritten Person in die Selektion einbezogen.

Die Selektion nach den einzelnen relevanten Endpunkten fand erst auf Volltextbasis statt.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

– Erzeugung der Randomisierungssequenz *(bei randomisierten Studien)*
– Verdeckung der Gruppenzuteilung *(bei randomisierten Studien)*
– zeitliche Parallelität der Gruppen *(bei nicht randomisierten vergleichenden Studien)*
– Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren *(bei nicht randomisierten vergleichenden Studien)*
– Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
– ergebnisgesteuerte Berichterstattung
– sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

– Verblindung der Endpunkterheber
– Umsetzung des ITT-Prinzips
– ergebnisgesteuerte Berichterstattung
– sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden,

Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch" soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials der eingeschlossenen Studien erfolgte anhand der zur Verfügung stehenden Informationen in Studienberichten und Vollpublikationen. Auf Studienebene wurden potenzielle endpunktübergreifende Verzerrungen bezüglich der Erzeugung der Randomisierungssequenz, der Verdeckung der Gruppenzuteilung, der Verblindung von Patienten und behandelnden Personen, einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung oder sonstiger Aspekte untersucht. Für jeden patientenrelevanten Endpunkt wurden außerdem potenzielle Verzerrungen bezüglich der Verblindung der Endpunkterheber, der Umsetzung des ITT-Prinzips, einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung oder sonstiger Aspekte untersucht.

Das Verzerrungspotenzial wurde gemäß Verfahrensordnung für jeden genannten Aspekt den Kategorien hoch oder niedrig zugeordnet und tabellarisch zusammengefasst. Dabei wurde das Verzerrungspotenzial als „hoch" eingestuft, wenn sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage möglicherweise verändern würden. Dies führte jedoch nicht zum Ausschluss der betroffenen Studie bzw. des betroffenen Endpunkts aus der Analyse. Auf der anderen Seite liegt ein niedriges Verzerrungspotenzial vor, wenn eine relevante Verzerrung der Ergebnisse mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden konnte. Die Klassifikation des Verzerrungspotenzials diente zur Diskussion der Einschätzung der Ergebnissicherheit.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien" und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)[2]. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer

[2] Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[3] bzw. STROBE-Statements[4] folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Charakteristika der eingeschlossenen Studien, der Interventionen und der Studienpopulationen sowie die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext werden in Abschnitt 4.3.1.2.1 und Abschnitt 4.3.2.1.2.1 beschrieben. Darüber hinaus werden in Anhang 4-E detaillierte Informationen zu Studienziel, Methodik und Studienresultaten gemäß den Punkten 2b bis 14 des CONSORT-Statements tabellarisch dargestellt. Der Patientenfluss der Studie wird gemäß CONSORT-Flow-Chart abgebildet.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind

[3] Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.
[4] Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

Patientencharakteristika

Für die Charakterisierung der untersuchten Patientenpopulation der relevanten Studien CheckMate 9ER (CA2099ER) mit dem zu bewertenden Arzneimittel und KEYNOTE-426 für den indirekten Vergleich werden sowohl demografische als auch krankheitsspezifische Daten betrachtet. Folgende Patientencharakteristika werden berücksichtigt:

Tabelle 4-K: Patientencharakteristika von CheckMate 9ER und KEYNOTE-426

	CheckMate 9ER	**KEYNOTE-426**
Alter (in Jahren)	✓	✓
Alterskategorie 1 (< 65oder ≥ 65 Jahre)	✓	✓
Alterskategorie 2 (< 65oder ≥ 65 – < 75 oder ≥ 75 Jahre)	✓	×
Alterskategorie 3 (< 65oder ≥ 65 – < 75oder ≥ 75 – < 85oder ≥ 85 Jahre)	✓	×
Geographische Region	✓	✓
Ethnische Zugehörigkeit	✓	✓
Ethnizität	✓	×
Geschlecht	✓	✓
Karnofsky Performance Status (KPS)	✓	✓
IMDC-Risikoprofil zu Studienbeginn (Interactive Response Technology [IRT])	✓	✓
IMDC-Risikoprofil zu Studienbeginn (Case Report Form [CRF])	✓	×
Zeit von der Erstdiagnose bis zur Randomisierung	✓	×
L-Lactatdehydrogenase (LDH) Level zu Studienbeginn	✓	×
Hämoglobin	✓	×
Korrigiertes Kalzium	✓	×
Absolute Neutrophilenzahl	✓	×
Thrombozytenzahl	✓	×
Alkalische Phosphatase zu Studienbeginn	✓	×
Vorausgegangene Nephrektomie	✓	✓
Vorausgegangene Strahlentherapie	✓	✓
Programmed death-ligand 1 (PD-L1)+ Status basierend auf einem Grenzwert von 1 %	✓	✓
PD-L1+ Status basierend auf einem Grenzwert von 5 %	✓	×
PD-L1+ Status basierend auf einem Grenzwert von 10 %	✓	×
Sarkomatoide Merkmale	✓	✓

	CheckMate 9ER	KEYNOTE-426
Stadium bei Erstdiagnose	✓	**(✓)***
Knochenmetastasen	✓	✓
Häufigste Lokalisation von Metastasen	✓	✓
Tumorbewertung vor Behandlungsbeginn: Patienten mit mindestens einer Läsion	✓	×
Tumorbewertung vor Behandlungsbeginn: Patienten mit mindestens einer Zielläsion	✓	×
Anzahl der Stellen mit mindestens einer Läsion	✓	×
* Abweichende Operationalisierung; × es liegen keine Informationen vor CRF: Case Report Form; IMDC: International Metastatic RCC Database Consortium; IRT: Interactive Response Technology; KPS: Karnofsky Performance Status; LDH: L-Lactatdehydrogenase; PD-L1: Programmed death-ligand 1		

Patientenrelevanz und Validität der Endpunkte

Die folgenden patientenrelevanten Endpunkte wurden in der ausgewählten Studie erhoben und sollen für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab berücksichtigt werden:

Tabelle 4-L: Patientenrelevanten Endpunkte

	CheckMate 9ER	KEYNOTE-426
Mortalität		
Gesamtüberleben (overall survival, OS)	✓	✓
Morbidität		
Progressionsfreies Überleben (progression free survival, PFS)	✓	✓
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
European Quality of Life 5 Dimensions-3 level questionnaire (EQ-5D-3L) und Visual Analogue Scale (EQ-5D VAS)	✓	×
Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index (FKSI-19)	✓	×
Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Disease-related Symptom Subscale (FKSI-DRS)	✓	×
Verträglichkeit		
Zeit bis zum ersten UE	✓	✓
Zeit bis zum ersten schwerwiegenden UE (SUE)	✓	✓
Zeit bis zum ersten schweren UE (UE mit Schweregrad Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) ≥ 3)	✓	✓
Zeit bis zu UE, die zum Therapieabbruch führen	✓	✓
Zeit bis zum ersten UE von besonderem klinischem Interesse	✓	×

	CheckMate 9ER	KEYNOTE-426
Zeit bis zum ersten immunvermittelten UE (IMAE)	✓	×
Deskriptive Darstellung weiterer UE von besonderem Interesse	✓	×
UE: Deskriptive Darstellung nach Schweregrad	✓	×
× Keine geeigneten Daten für die Subpopulationen D1 und D2 Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D-3L: European Quality of Life 5 Dimensions-3 level questionnaire; EQ-5D VAS: European Quality of Life 5 Dimensions Visual Analogue Scale; FKSI: Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index; FKSI-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index-Disease-Related Symptom Subscale; IMAE: Immunvermitteltes unerwünschtes Ereignis; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progessionsfreies Überleben; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis.		

Alle aufgeführten Zielgrößen stellen aus Sicht der Ipsen Pharma GmbH patientenrelevante Endpunkte dar und werden für die Quantifizierung des Zusatznutzens von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab herangezogen.

Eine Begründung der Patientenrelevanz und Validität der Endpunkte ist nachfolgend im Einzelnen beschrieben.

Mortalität

Gesamtüberleben (OS)

Das Gesamtüberleben beschreibt die Überlebensdauer der Patienten. Eine palliative Krebstherapie sollte immer auf die Verlängerung des Überlebens und die Verbesserung der Lebensqualität der Patienten abzielen (Peppercorn et al. 2011). Die Verlängerung des Gesamtüberlebens stellt einen direkten klinischen Nutzen für den Patienten dar (Pazdur 2008). Das Gesamtüberleben wird häufig als einer der wichtigsten Endpunkte in der Onkologie angesehen (Pazdur 2008). Der positive Aspekt dieses Endpunkts ist die eindeutige und objektive Definition und Messbarkeit. Das Gesamtüberleben ist ein vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (Rapid Report „Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie“) anerkannter patientenrelevanter Endpunkt (IQWiG 2011). Auch die AM-NutzenV beschreibt die Verlängerung des Überlebens als patientenrelevanten therapeutischen Effekt (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz 2019).

In der Studie CA2099ER war Gesamtüberleben als die Zeit von der Randomisierung in die Studie bis zum Tod jedweder Ursache definiert. Zusätzlich zur finalen Analyse zum Zeitpunkt, wenn 254 Todesfälle festgestellt werden, sind zwei Zwischenauswertungen vorgesehen. Die erste Zwischenauswertung ist zum Zeitpunkt der finalen Analyse des PFS geplant und es werden zu diesem Zeitpunkt 165 Todesfälle erwartet. Die zweite Zwischenauswertung ist vorgesehen für den Zeitpunkt, an dem 211 Todesfälle festgestellt werden. Die erste Zwischenauswertung fand zum 30.03.2020 und die zweite zum 10.09.2020 statt. Der Endpunkt Gesamtüberleben ermöglicht damit eine direkte Beurteilung der Verlängerung des Überlebens und stellt einen patientenrelevanten Endpunkt dar.

Zur Analyse des Gesamtüberlebens wurde ein stratifizierter Log Rank-Test durchgeführt. Hazard Ratios wurden mit einer Cox-Regression geschätzt mit der Behandlungsgruppe als Haupteffekt, stratifiziert nach IMDC Risikoprofil (0 vs. 1-2 vs. 3-6), geographischer Region (Vereinigte Staaten von Amerika/Kanada/West-Europa/Nord-Europa vs. Rest der Welt) und PD-L1 Status (≥ 1 % vs. < 1 % oder unbestimmt). Zur Schätzung der medianen Dauer des Gesamtüberlebens wurde die Kaplan-Meier Methode angewendet. Die Ergebnisse werden mittels Hazard Ratios und zugehöriger p-Werte, Daten zum medianen Überleben und 95 %-Konfidenzintervallen dargestellt.

In der Studie KEYNOTE-426 war Gesamtüberleben als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jedweder Ursache definiert. Für die indirekten Vergleiche im vorliegenden Dossier wurden die Daten der ITT-Population des Datenschnitts vom 06.01.2020 herangezogen.

Zur Schätzung der medianen Dauer des Gesamtüberlebens wurde die Kaplan-Meier Methode angewendet. Die Ergebnisse wurden mittels Hazard Ratios und zugehöriger p-Werte dargestellt.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Das Ziel einer palliativen Krebstherapie ist das Hinauszögern eines erneuten Rezidivs sowie des Auftretens von tumorassoziierten Symptomen und der daraus resultierenden Notwendigkeit einer weiteren Therapie mit weiteren therapieassoziierten Nebenwirkungen (Herschbach et al. 2004).

Das progressionsfreie Überleben ist aufgrund der aus der Krankheitsprogression entstehenden körperlichen und psychosozialen Belastungen für die Betroffenen relevant.

Progression des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms kann sowohl das Fortschreiten oder Entstehen einer Metastasierung, aber auch die Vergrößerung eines nicht resektablen Primärtumors bedeuten. Dies kann zur Folge haben, dass weitere Interventionen erforderlich sind und sich sowohl krankheits- als auch behandlungsassoziierte Symptome verstärken und eine direkt spürbare Belastung für den Patienten darstellen.

Primäre Fernmetastasen nach Erstdiagnose treten bei ca. 24 % der RCC-Patienten im Stadium T3 und bei ca. 42 % im Stadium T4 auf (Tumorregister München 2006). Metastasen können beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom in allen Organen auftreten und Folgekomplikationen nach sich ziehen. Bei ca. 60 % der Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom in der Erstlinie befinden sich Metastasen in einem Organ, bei ca. 40 % in zwei oder mehreren Organen (Bianchi et al. 2012). Besonders häufig sind Metastasen beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom in Lunge (45,2 %), Knochen (29,5 %), Lymphknoten (21,8 %) und Leber (20,3 %) lokalisiert (Bianchi et al., 2012). Vor allem die Knochenmetastasen stellen eine starke Belastung durch teilweise starke Schmerzen und durch ein erhöhtes Frakturrisiko dar. Bei Vorhandensein lokaler resektabler Metastasen (beispielsweise in der Lunge oder der Leber) und gutem Allge-

meinzustand des Patienten wird eine Metastastektomie empfohlen (DGHO 2020), um die klinische Prognose der Erkrankung zu bessern. Dennoch stellen Operationen oder weitere Interventionen wie z. B. Bestrahlung ein zusätzliches Risiko für behandlungsassoziierte Komplikationen dar.

Die Angst vor der Progression des Tumors ist eine starke psychosoziale Belastung für die unheilbar kranken Patienten (Herschbach et al. 2004). Krankheitsprogress bedeutet für die Patienten eine erneute Konfrontation mit der lebensbedrohlichen Diagnose, weitere langwierige und nebenwirkungsreiche Behandlungen sowie schwerwiegende körperliche und seelische Folgen. Unabhängig von der Art der Messung des Progresses einer Krebserkrankung, spürt der Patient die direkten Folgen eines Krankheitsprogresses.

Progressionsfreies Überleben wird neben dem Gesamtüberleben von der European Medicines Agency (EMA) als eigenständiger und patientenrelevanter primärer Endpunkt anerkannt (EMA 2008, 2021).

In onkologischen Erkrankungen mit einem längeren Verlauf und möglichen weiteren patientenindividuellen Folgetherapien, ist es im Rahmen von klinischen Studien problematisch, den Einfluss einer einzelnen Intervention auf das Gesamtüberleben zu bestimmen. Patientenindividuelle Folgetherapien können den Effekt einzelner vorangegangener Komponenten überdecken und machen eine verzerrungsfreie Analyse des Gesamtüberlebens unmöglich. Dieses Problem kann durch die Verwendung des progressionsfreien Überlebens als primären Studienendpunkt vermieden werden.

In der Studie CA2099ER wurde der primäre Endpunkt progressionsfreies Überleben als Zeit zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung und der Krankheitsprogression, bewertet anhand der Response evaluation criteria in solid tumors (RECIST)-Kriterien (Version 1.1), oder Tod durch jegliche Ursache (je nachdem, welches Ereignis zuerst auftrat) definiert. Die Progression wird in der Studie CA2099ER mithilfe bildgebender Verfahren gemäß der RECIST-Kriterien Version 1.1 (Eisenhauer et al. 2009) für den finalen Datenschnitt 30.03.2020 und den Follow-Up Datenschnitt 10.09.2020 durch das unabhängige zentrale Review (blinded independent central review, BICR) und durch die Prüfärzte beurteilt. Die RECIST-Kriterien wurden gemäß von der WHO entwickelten Kriterien definiert (Eisenhauer et al. 2009; Miller et al. 1981). Die mediane Dauer des PFS und das zugehörige 95 %-Konfidenzintervall (KI) wurde mittels Kaplan-Meier Methode für jeden Behandlungsarm geschätzt. Die Hazard Ratios (HR) wurden mittels Cox-Regression berechnet, wobei die Variablen IMDC Risikoprofil (0 vs. 1-2 vs. 3-6), geographische Region (Vereinigte Staaten von Amerika/Kanada/West-Europa/Nord-Europa vs. Rest der Welt) und PD-L1 Status (≥ 1 % vs. < 1 % oder unbestimmt) als stratifizierende Merkmale inkludiert wurden.

In der Studie KEYNOTE-426 war progressionsfreies Überleben als Zeit zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung und der ersten Krankheitsprogression, bewertet anhand der RECIST-Kriterien (Version 1.1), oder Tod durch jegliche Ursache (je nachdem, welches Ereignis zuerst auftrat) definiert. Die Progression wurde in der Studie KEYNOTE-426 mithilfe bildgebender Verfahren gemäß der RECIST-Kriterien Version 1.1 durch BICR und durch die

Prüfärzte beurteilt. Für die indirekten Vergleiche im vorliegenden Dossier wurden die Daten der ITT-Population des Datenschnitts vom 06.01.2020 herangezogen.

Zur Schätzung der medianen Dauer des progressionsfreien Überlebens wurde die Kaplan-Meier Methode angewendet. Die Ergebnisse wurden mittels Hazard Ratios und zugehöriger p-Werte dargestellt.

Zusätzlich zum PFS wurde die Gesamtansprechrate (objective response rate, ORR) in der Studie CA2099ER analysiert.

ORR ist ein Maß für die Remission der Erkrankung. Das Tumoransprechen und die Tumorstabilisierung stehen im engen Zusammenhang mit der Progression der Erkrankung. Besonders, wenn lebenswichtige Organe, wie beispielsweise die Niere, durch den Tumor betroffen sind, ist eine unmittelbare Kontrolle der Progression wichtig. Daher sehen viele Patienten und Ärzte sowohl eine schnelle und effektive Tumorkontrolle als auch das Verzögern der Tumorprogression als vorteilhaft (Zhuang et al. 2009).

Laut Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) sollte die ORR nach internationalen Standards definiert werden (z. B. RECIST-, Volumetric RECIST- oder WHO-Kriterien) (EMA 2021).

In der Studie CA2099ER wurde die Gesamtansprechrate wie folgt operationalisiert: Anteil der Patienten, die zum Zeitpunkt der Datenanalyse gemäß der Beurteilung des BICR bzw. des Prüfarztes mit den etablierten RECIST-Kriterien (Eisenhauer et al. 2009) ein komplettes Ansprechen (complete response, CR) oder ein partielles Ansprechen (partial response, PR) erreicht haben.

Das komplette Ansprechen ist gemäß der RECIST-Kriterien Version 1.1 der vollständige Rückgang aller Läsionen, das Vorhandensein nicht-pathologischer Lymphknoten (< 10 mm short axis) und die Normalisierung des Tumormarker-Levels für Nicht-Zielläsionen (Eisenhauer et al. 2009).

Unter dem partiellen Ansprechen versteht man eine mindestens 30 %ige Reduktion der Summe der einzelnen Tumordurchmesser der Zielläsionen im Vergleich zum Ausgangswert (Eisenhauer et al. 2009).

Für die Gesamtansprechrate wurde ein direkter Zusammenhang mit dem Gesamtüberleben (Petrelli und Barni 2013) und der Lebensqualität (Victorson et al. 2006) gezeigt. Daraus ergibt sich auch die Patientenrelevanz für den Endpunkt Gesamtansprechrate.

Als bestes Gesamtansprechen eines Patienten versteht man gemäß RECIST-Kriterien Version 1.1 das beste Ansprechen vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Ende der Behandlung. Dazu werden sowohl CR, PR, als auch das Erreichen einer stabilen Erkrankung (stable disease, SD) und das Fortschreiten einer Erkrankung (progressive disease, PD) ab dem Zeitpunkt der Randomisierung erfasst.

Das Ansprechen wird in der CA2099ER-Studie mithilfe bildgebender Verfahren gemäß der RECIST-Kriterien Version 1.1 (Eisenhauer et al. 2009) für den finalen Datenschnitt 30.03.2020 und den Follow-Up Datenschnitt 10.09.2020 durch ein BICR beurteilt.

Da der Endpunkt Gesamtansprechen als Sensitivitätsanalyse zum progressionsfreien Überleben dargestellt wird, wird er im indirekten Vergleich nicht untersucht.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

European Quality of Life 5 Dimensions-3 level questionnaire (EQ-5D-3L) und Visuelle Analogskala (EQ-5D VAS)

Der EQ-5D ist ein von der internationalen Forschungsgruppe (International research group European Quality of Life, EuroQoL) entwickeltes verlässliches und validiertes Messinstrument (Boer et al. 2004) mit guter Evidenz (Rabin und Charro 2001) für die selbstberichtete Lebensqualität. Er besteht aus einem deskriptiven Teil (EQ-5D-3L) und einer visuellen Analogskala (EQ-5D VAS).

Der deskriptive Teil EQ-5D-3L beschreibt die Lebensqualität von Erwachsenen auf fünf Dimensionen (Mobilität, Selbstversorgung, allgemeine Aktivitäten, Schmerz/körperliche Beschwerden, Angst/Depression) anhand von drei Antwortlevel pro Dimension:

- „keine Probleme“
- „mäßige Probleme“
- „extreme Probleme“

Die Antworten in den drei Dimensionen können anschließend in einen Index (Nutzwert) umgerechnet werden.

Die EQ-5D VAS erlaubt den Patienten ihre eigene Lebensqualität im Wertebereich von 0 (schlechtestes annehmbares Befinden) bis 100 (bestes annehmbares Befinden) anzukreuzen. Die EQ-5D VAS stellt somit ein allgemeines quantitatives Maß für die Gesundheit eines Patienten entsprechend seiner eigenen Beurteilung dar. Im Sinne der Berücksichtigung der Lebensqualität und Symptomatik der Patienten im Rahmen der Nutzenbewertung ist die EQ-5D VAS ein patientenrelevanter Endpunkt. Auch das IQWiG erkennt diesen Endpunkt als patientenrelevant an. Der G-BA folgt dieser Einschätzung in seinen Beschlüssen zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen und erkennt Symptomatik und Lebensqualität ebenfalls als patientenrelevante Endpunkte an (G-BA 2020b). Dies steht auch vor dem Hintergrund, dass gemäß AM-NutzenV eine Verbesserung des Gesundheitszustands oder der Lebensqualität einen patientenrelevanten therapeutischen Effekt darstellt (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz 2019).

In der Studie CA2099ER ist der Fragebogen EQ-5D-3L und die EQ-5D VAS als explorativer Endpunkt präspezifiziert. Die Analysen werden unter randomisierten Patienten, die eine Bewertung zu Studienbeginn und mindestens eine Bewertung nach Studienbeginn haben, durch-

geführt. Zu allen Erhebungszeitpunkten werden Rücklaufquoten dargestellt. Eine Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird im Studienprotokoll entsprechend den Schwellenwerten in der Literatur als eine Verringerung oder Verbesserung um 0,08 des EQ-5D-3L Index (UK-basierte Werte) und um 7 Punkten der EQ-5D VAS gewählt (Pickard et al. 2007). Höhere Punktzahlen spiegeln eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wider, während niedrigere Punktzahlen einen Rückgang bedeuten. Die Auswertung erfolgt zum Datenschnitt 30.03.2020 und zum Datenschnitt 10.09.2020. Weitere Angaben zur Operationalisierung finden sich unter Operationalisierungen der Endpunkte.

Für diese Endpunkte wurden keine für die indirekten Vergleiche relevanten Daten der KEYNOTE-426-Studie für die Subpopulationen D1 und D2 identifiziert.

Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index (FKSI-19 und)

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten kann in klinischen Studien anhand validierter Fragebögen erfasst werden. In der Studie CA2099ER wurde der FKSI-19 (Cella et al. 2006) verwendet, ein spezifisch auf Nierenkrebs ausgerichteter Fragebogen bestehend aus 19 Punkten, in welchem der Patient die Symptomatik und Lebensqualität des fortgeschrittenen Nierenkrebses selbst evaluiert. Dieser beinhaltet vier Teilskalen zu spezifischen Symptomen beim fortgeschrittenen Nierenkrebs:

- FKSI-DRS-Physical (Energielosigkeit, Gewichtsverlust, Fatigue, Schmerz, Kurzatmigkeit, Fieber, Knochenschmerz, Husten, Schwäche, Hämaturie, Appetit, Schlafverhalten)
- FKSI-DRS-Emotional (Sorge um Verschlechterung des Zustandes)
- FKSI-Treatment Side Effects (Diarrhoe, Übelkeit, Beeinflussung durch Nebenwirkungen der Behandlung)
- FKSI-Function/Well-Being (Arbeitsfähigkeit, Lebenslust, Lebensqualität)

Der Patient gibt seine Einschätzung über den Schweregrad der Symptome, der Einschränkung seiner Aktivität, des generellen Gesundheitszustands und seiner Lebensqualität mittels einer 5-Punkte-Skala an (Rao et al. 2009; Rothrock et al. 2013). Beim FKSI-19 Gesamtscore bilden niedrige Werte eine hohe und hohe Werte eine niedrige Belastung durch krankheitsspezifische Symptome ab (Cella et al. 2008).

Der FKSI-19 wird ausführlich in der Publikation von Rothrock et al. 2013 (Rothrock et al. 2013) als Weiterentwicklung (Ergänzung) der patientenrelevanten und validierten Fragebögen FKSI-15 und FKSI-DRS beschrieben. Rao et al. 2009 beschreiben ebenfalls die Entwicklung des FKSI-19 und zeigen die gute Vergleichbarkeit zwischen dem renal cell carcinoma – symptom index (RCC-SI) mit dem FKSI-19 (Rao et al. 2009). Darüber hinaus werden dem FKSI-19 im Vergleich zum RCC-SI Vorteile zugesprochen, da mit weniger und besser bzw.

klarer formulierten Fragen dasselbe Ausmaß der krankheitsbezogenen Symptome abgefragt werden kann.

Der Fragebogen FKSI-19 ist initial („Development and initial validation of the NCCN/FACT symptom index for advanced kidney cancer") gegen den functional assessment of cancer therapy – general (FACT-G) validiert (Rothrock et al. 2013). Der FKSI-19 Gesamtscore korrelierte moderat bis stark mit dem FACT-G inklusive aller Subskalen, mit Ausnahme der Subskala Social Well Being (Rothrock et al. 2013). Eine weitere Validierung des FKSI-19 erfolgte durch die Arbeit von Butt et al., 2013 (Butt et al. 2013). Hier werden normative Daten (repräsentative US-Bevölkerung) präsentiert, die den Nutzen und Interpretierbarkeit der FKSI-Scores deutlich erhöhen.

Der FKSI-19 wurde 2008 entwickelt, hat sich auch in der Praxis bereits bewährt und wurde schon in mehreren klinischen Studien mit TKI eingesetzt (Motzer et al. 2013; Pan et al. 2015). Bei der Entwicklung der neuen Subskala FACT-antiangiogenesis (AntiA) wurde der FKSI-19 neben dem FACT-G und dem patient-reported outcomes measurement information system (PROMIS) eingesetzt (Kaiser et al. 2014).

Der FKSI-19 wird von Cella et al., 2008 (Cella et al. 2008) der Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität zugeordnet. Gemäß AM-NutzenV handelt es sich bei einer Verbesserung der Lebensqualität um einen patientenrelevanten therapeutischen Effekt (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz 2019).

Tabelle 4-M: Tabellarische Übersicht FKSI-19, FKSI-15 und FKSI-DRS erstellt nach der Publikation von Rothrock et al. 2013

Subscale	**Item** **New Items in FKSI-19**	**NFKSI-19**	**NFKSI-15**	**FKSI-DRS**	**FACT-G**
DRS-P	I have a lack of energy	✓	✓	✓	✓
	I have pain	✓	✓	✓	✓
	I am losing weight	✓	✓	✓	
	I feel fatigued	✓	✓	✓	
	I have been short of breath	✓	✓	✓	
	I am bothered by fevers (episodes of high body temperature)	✓	✓	✓	
	I have bone pain	✓	✓	✓	
	I have been coughing	✓	✓	✓	
	I feel weak all over	✓			
	I have had blood in my urine	✓	✓	✓	
	I have a good appetite	✓	✓		
	I am sleeping well	✓	✓		✓

Subscale	Item New Items in FKSI-19	NFKSI-19	NFKSI-15	FKSI-DRS	FACT-G
DRS-E	I worry that my condition will get worse	✓	✓		✓
TSE	I have nausea	✓			✓
	I have diarrhea (diarrhoea)	✓			
	I am bothered by side effects of treatment	✓	✓		✓
FWB	I am able to work (include work at home)	✓	✓		✓
	I am able to enjoy life	✓	✓		✓
	I am content with the quality of my life right now	✓			✓

DRS-E: Disease-Related Symptoms-Emotional; DRS-P: Disease-Related Symptoms-Physical; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy-General; FKSI: Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index; FWB: General Function and Well-Being; NFKSI-19: National Comprehensive Cancer Network/Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index 19; TSE: Treatment Side Effects.

Tabelle 4-M zeigt eine tabellarische Übersicht über die eingeschlossenen Fragen in den verschiedenen Skalen. Der Unterschied zwischen dem FKSI-19 und dem FKSI-15 besteht lediglich darin, dass vier zusätzliche Fragen integriert wurden, wovon zwei bereits im validierten FACT-G Verwendung finden. Bei der Entwicklung des FKSI-19 wurde insbesondere darauf geachtet, dass sich die Patientenperspektive in den 19 Fragen widerspiegelt. Zur Identifizierung der Punkte des FKSI-19 wurde keine vorab erstellte Symptomliste eingesetzt, sondern eine offene Befragung der Patienten durchgeführt. Sie wurden dabei gebeten, die ihrer Meinung nach wichtigsten Symptome und Ängste im Zusammenhang mit ihrer Erkrankung darzustellen. Danach wurden diese Angaben mit der Einschätzung von Onkologen abgeglichen.

Im nächsten Schritt stuften Experten die Symptome als krankheits- oder behandlungsbedingt ein. Dies diente als Basis zur Erstellung der Subskalen. Der FKSI-19 wird von den Autoren der Publikation von Rothrock et al. 2013 als patientenorientierter, umfassendster und momentan aktuellster Fragebogen für den fortgeschrittenen Nierenkrebs beschrieben (Rothrock et al. 2013). Sie sehen zudem auch Vorteile in der Möglichkeit Scores zu den anderen Nierenkrebs-spezifischen FKSI (FKSI-15, FKSI-DRS, FKSI-10) zu berechnen und einzelne Subskalen separat auszuwerten. Durch die Zusammenfassung der Punkte in Subskalen wird auch eine regelmäßige Aktualisierung ohne Beeinflussung anderer Subskalen problemlos möglich. Das ist von großem Interesse, da sich die Therapieoptionen für diese Indikation ständig weiterentwickeln und sich somit auch Veränderungen der behandlungsbedingten Symptome ergeben.

In der Studie CA2099ER ist der Fragebogen FKSI-19 als explorativer Endpunkt präspezifiziert. Die Analysen werden unter randomisierten Patienten, die eine Bewertung zu Studienbeginn

und mindestens eine Bewertung nach Studienbeginn haben, durchgeführt. Zu allen Erhebungszeitpunkten werden Rücklaufquoten dargestellt (sowohl für die Gesamt- als auch für die Subskalenwerte). Der Schwellenwert für eine Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird für FKSI-19 im Studienprotokoll anhand des allgemeinen Leitfadens zur Berechnung von Schwellenwerten für FACIT-Instrumente von Yost und Eton abgeleitet (Yost und Eton 2005). Höhere Punktzahlen spiegeln eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wider, während niedrigere Punktzahlen einen Rückgang bedeuten. Die Auswertung erfolgt zum Datenschnitt 30.03.2020 und zum Datenschnitt 10.09.2020. Weitere Angaben zur Operationalisierung finden sich unter Operationalisierungen der Endpunkte.

Für diese Endpunkte wurden keine für die indirekten Vergleiche relevanten Daten der KEYNOTE-426 für die Subpopulationen D1 und D2 Studie identifiziert.

Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Disease-related Symptom Subscale (FKSI-DRS)

Der Fragebogen FKSI-DRS (9-Item-Version) stellt eine Subskala aus dem Lebensqualitäts-fragebogen FKSI-19 dar. Die aus dem FKSI-Fragebogen entnommene Teilmenge besteht aus 9 Fragen, welche die vorwiegend im Zusammenhang mit Nierenkrebs stehenden Symptome (Energielosigkeit, Fatigue, Schmerz, Knochenschmerz, Gewichtsverlust, Kurzatmigkeit, Husten, Fieber und Hämaturie) aufgreifen (Rothrock et al. 2013). Die Patientenrelevanz dieses Endpunkts ergibt sich daraus, dass der Patient selbst eine Einschätzung über den Schweregrad seiner direkt spürbaren Symptome durch die Auswahl der 5 Antwortmöglichkeiten angibt: überhaupt nicht (0), etwas (1), mäßig (2), ziemlich (3) oder sehr (4). Beim FKSI-DRS-Score bilden niedrige Werte eine hohe und hohe Werte eine niedrige Belastung durch krankheitsspezifische Symptome ab (Cella et al. 2008). Gemäß AM-NutzenV handelt es sich bei einer Verbesserung des Gesundheitszustands um einen patientenrelevanten therapeutischen Effekt (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz 2019).

In der Studie CA2099ER wird FKSI-DRS als Subskala des Fragebogens FKSI-19, welcher als explorativer Endpunkt präspezifiziert ist, erhoben. Die Analysen werden unter randomisierten Patienten, die eine Bewertung zu Studienbeginn und mindestens eine Bewertung nach Studienbeginn haben, durchgeführt. Zu allen Erhebungszeitpunkten werden Rücklaufquoten dargestellt. Eine Veränderung der FKSI-DRS wird im Studienprotokoll entsprechend dem Schwellenwert in der Literatur als eine Verringerung oder Verbesserung um 2-3 Punkten gewählt (Cella et al. 2006; Motzer et al. 2008). Die Auswertung erfolgt zum Datenschnitt 30.03.2020 und zum Datenschnitt 10.09.2020. Weitere Angaben zur Operationalisierung finden sich unter Operationalisierungen der Endpunkte.

Für diesen Endpunkt wurden keine für die indirekten Vergleiche relevanten Daten der KEYNOTE-426 Studie für die Subpopulationen D1 und D2 identifiziert.

Verträglichkeit

Ergebnisse zu den unerwünschten Ereignissen dienen der Nutzen-Schadens-Abwägung einer Therapie (IQWiG 2020a). Unerwünschte Ereignisse sollten im Rahmen einer Studie generell erfasst werden (EMA 1998). Die Verringerung von Nebenwirkungen ist ein vom IQWiG wie auch der AM-NutzenV anerkannter patientenrelevanter Endpunkt und zählt zu den Aspekten der therapiebedingten Morbidität (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz 2019; IQWiG 2020a). Unerwünschte Nebenwirkungen einer Therapie können den Patienten physisch und psychisch belasten und somit zu einer Verschlechterung der Lebensqualität führen und sind daher direkt patientenrelevant.

Im Rahmen dieser Nutzenbewertung wurden die unerwünschten Ereignisse der Studie CA2099ER mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitte 30.03.2020 und 10.09.2020) und der KEYNOTE-426 für die indirekten Vergleiche (Datenschnitt 02.01.2019) neben den jeweiligen Inzidenzraten wie folgt operationalisiert und analysiert:

Tabelle 4-N: Verträglichkeits-Endpunkte von CheckMate 9ER und KEYNOTE-426

	CheckMate 9ER	**KEYNOTE-426**
Zeit bis zum ersten UE	✓	✓
Zeit bis zum ersten SUE. Ein SUE laut Studienbericht musste mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllen: • Führte zum Tod • War unmittelbar lebensbedrohlich • Führte zur Hospitalisierung oder zur Verlängerung einer laufenden Hospitalisierung um ≥ 24 Stunden • Führt zu anhaltender oder signifikanter Behinderung/Unfähigkeit • War eine angeborene Anomalie und Geburtsdefekt • War ein wichtiges medizinisches Ereignis, das zwar nicht unmittelbar lebens-bedrohlich war, oder zum Tod oder einer Hospitalisierung führte, jedoch basierend auf geeigneter medizinsicher Einschätzung als SUE bewertet wurde, da es den Patienten gefährdete oder medizinische oder operative Eingriffe benötigte, um die oben genannten Folgen zu verhindern.	✓	✓
Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	✓	✓
Zeit bis zu UE, die zum Therapieabbruch führen	✓	✓
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis		

Außerdem wurden folgende unerwünschte Ereignisse der Studie CA2099ER neben den jeweiligen Inzidenzraten wie folgt operationalisiert und zum Datenschnitt 30.03.2020 und 10.09.2020 analysiert:

- Zeit bis zu unerwünschten Ereignissen (UE):

- Zeit bis zum ersten UE von besonderem klinischem Interesse:

Tabelle 4-O: Liste der UE von besonderem klinischem Interesse

Kategorie	**Unterkategorie**	**Preferred Terms**
Endokrine UE	Nebennierenstörung	Nebenniereninsuffizienz
		Unterdrückung der Nebennieren
		Akute Nebennierenrindeinsuffizienz
		Abfall des Serum-Wertes des Corticotropins
		Anstieg des Serum-Wertes des Corticotropins
		Suppression der Funktion der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse
		Primäre Nebenniereninsuffizienz
		Sekundäre Nebennierenrindeinsuffizienz
	Diabetes	Diabetes mellitus
		Diabetische Ketoazidose
		Diabetische Ketose
		Fulminanter Typ-1-Diabetes mellitus
		Latenter Autoimmun-Diabetes bei Erwachsenen
		Typ-1-Diabetes mellitus
	Hypophysenstörung	Hypogonadismus
		Hypophysitis
		Hypopituitarismus
		Lymphozytäre Hypophysitis
	Schilddrüsenstörung	Atrophische Thyreoiditis
		Autoimmun-Hypothyreose
		Autoimmun-Schilddrüsenerkrankung
		Autoimmun-Thyreoiditis
		Basedowsche Krankheit
		Abfall des Serum-Wertes des Thyroid-stimulierenden Hormons
		Anstieg des Serum-Wertes des Thyroid-stimulierenden Hormons
		Hyperthyreose
		Hypoparathyreoidismus
		Hypothyreose
		Immunvermittelte Hypothyreose
		Immunvermittelte Thyreoiditis
		Primäre Hyperthyreose

Kategorie	Unterkategorie	Preferred Terms
		Primäre Hypothyreose
		Stille Thyreoiditis
		Schilddrüsenfunktionstest abnormal
		Schilddrüsenhormone vermindert
		Schilddrüsenhormone erhöht
		Thyreoiditis
		Thyreoiditis akut
		Thyroxin vermindert
		Freies Thyroxin vermindert
		Freies Thyroxin erhöht
		Thyroxin erhöht
		Trijodthyronin-Aufnahme erhöht
Gastrointestinale UE		Autoimmun-Kolitis
		Autoimmun-Enteropathie
		Kolitis
		Colitis ulcerosa
		Diarrhoe
		Zwölffingerdarm-Perforation
		Enteritis
		Enterokolitis
		Hämorrhagische Enterokolitis
		Häufiger Stuhlgang
		Gastrointestinale Perforation
		Immunvermittelte Enterokolitis
		Untere gastrointestinale Perforation
		Ulzerative Zwölffingerdarmentzündung
		Obere gastrointestinale Perforation
Hepatische UE		Akutes Leberversagen
		Akutes oder chronisches Leberversagen
		Alanin-Aminotransferase erhöht
		Aspartat-Aminotransferase erhöht
		Autoimmun-Hepatitis
		Biliäre Zirrhose
		Konjugiertes Bilirubin vermindert
		Konjugiertes Bilirubin erhöht
		Alkalische Phosphatase im Blut erhöht

Kategorie	Unterkategorie	Preferred Terms
		Bilirubin im Blut erhöht
		Cholangitis
		Medikamenten-induzierte Leberschädigung
		Gamma-Glutamyltransferase erhöht
		Hepatische Enzyme erhöht
		Hepatisches Versagen
		Hepatitis
		Hepatitis akut
		Hepatotoxizität
		Hyperbilirubinämie
		Immunvermittelte Hepatitis
		Lebererkrankung
		Leberfunktionstest abnormal
		Leberfunktionstest erhöht
		Leberschädigung
		Transaminasen erhöht
Überempfindlichkeits-/ Infusionsreaktion		Anaphylaktische Reaktion
		Anaphylaktischer Schock
		Bronchospasmus
		Überempfindlichkeit
		Infusionsbedingte Überempfindlichkeitsreaktion
		Infusionsbedingte Reaktion
Pulmonale UE		Akutes Atemnotsyndrom
		Akutes respiratorisches Versagen
		Autoimmun-Lungenerkrankung
		Hypersensitivitäts-Pneumonitis
		Idiopathische interstitielle Pneumonie
		Immunvermittelte Pneumonitis
		Interstitielle Lungenerkrankung
		Infiltration der Lunge
		Pneumonitis
Renale UE		Akute Nierenschädigung
		Autoimmun-Nephritis
		Anstieg des Serum-Kreatinin-Wertes
		Anstieg des Serum-Harnstoff-Wertes

Kategorie	Unterkategorie	Preferred Terms
		Kreatinin-Clearance der Niere verringert
		Nierenerkrankung im Endstadium
		Glomerulonephritis schnell fortschreitend
		Hyperkreatininämie
		Immun-vermittelte Nephritis
		Nephritis
		Allergische Nephritis
		Paraneoplastische Glomerulonephritis
		Nierenversagen
		Tubuläre Nekrose der Niere
		Subakute Nierenschädigung
		Tubulointerstitielle Nephritis
		Verminderte Urinausscheidung
Dermale UE		Anal-Ekzem
		Autoimmun-Dermatitis
		Blasen
		Dermatitis
		Akneiforme Dermatitis
		Allergische Dermatitis
		Atopische Dermatitis
		Exfoliative Dermatitis
		Medikamentöse Eruption
		Ekzem
		Enanthema
		Erythema
		Erythema multiforme
		Erythrodermische atopische Dermatitis
		Exfoliativer Ausschlag
		Fixierte Eruption
		Guttate Psoriasis
		Immunvermittelte Dermatitis
		Mukokutane Störung
		Schleimhaut-Bläschen
		Nodulärer Ausschlag
		Palmar-plantares Erythrodysästhesie-Syndrom
		Pemphigoid

Kategorie	Unterkategorie	Preferred Terms
		Pemphigus
		Photosensibilitätsreaktion
		Juckreiz
		Allergischer Juckreiz
		Schuppenflechte
		Pustulöse Schuppenflechte
		Pustel
		Ausschlag
		Erythematöse Hautausschläge
		Makulöser Ausschlag
		Makulopapulöser Ausschlag
		Morbilifer Ausschlag
		Papulöser Ausschlag
		Pruriginöser Ausschlag
		Pustulöser Ausschlag
		Vesikulärer Ausschlag
		SJS-TEN Überlappung
		Skrotales Ekzem
		Skrotaler Ausschlag
		Exfoliation der Haut
		Hypopigmentierung der Haut
		Hautreizung
		Stevens-Johnson-Syndrom
		Toxische epidermale Nekrolyse
		Toxische Hauteruption
		Urtikaria
		Urtikarielle Dermatitis
		Vitiligo
		Vulvales Ekzem

- Zeit bis zum ersten immunvermittelten UE (IMAE):

Tabelle 4-P: Liste der immunvermittelten UE (IMAE)

Kategorie	Preferred Terms
Nebenniereninsuffizienz	Nebenniereninsuffizienz
	Akute Nebennierenrindeinsuffizienz

Kategorie	**Preferred Terms**
	Suppression der Funktion der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse
	Primäre Nebenniereninsuffizienz
	Sekundäre Nebennierenrindeinsuffizienz
Diabetes mellitus	Diabetes mellitus
	Diabetische Ketoazidose
	Diabetische Ketose
	Fulminanter Typ-1-Diabetes mellitus
	Latenter Autoimmun-Diabetes bei Erwachsenen
	Typ-1-Diabetes mellitus
Diarrhoe/ Kolitis	Autoimmun-Kolitis
	Autoimmun-Enteropathie
	Kolitis
	Colitis ulcerosa
	Diarrhoe
	Enteritis
	Enterokolitis
	Hämorrhagische Enterokolitis
Hepatitis	Hepatisches Versagen
	Akutes oder chronisches Leberversagen
	Alanin-Aminotransferase erhöht
	Aspartat-Aminotransferase erhöht
	Autoimmun-Hepatitis
	Biliäre Zirrhose
	Bilirubin im Blut erhöht
	Cholangitis
	Medikamenten-induzierte Leberschädigung
	Hepatisches Versagen
	Hepatitis
	Hepatitis akut
	Hepatotoxizität
	Hyperbilirubinämie
	Immunvermittelte Hepatitis
	Transaminasen erhöht
Überempfindlichkeit	Anaphylaktische Reaktion
	Anaphylaktischer Schock

Kategorie	**Preferred Terms**
	Überempfindlichkeit
	Infusionsbedingte Überempfindlichkeitsreaktion
	Infusionsbedingte Reaktion
Schilddrüsenüberfunktion	Basedowsche Krankheit
	Hyperthyreose
	Primäre Hyperthyreose
Hypophysitis	Hypophysitis
	Hypopituitarismus
	Lymphozytäre Hypophysitis
Schilddrüsenunterfunktion	Autoimmun-Hypothyreose
	Hypothyreose
	Immunvermittelte Hypothyreose
	Primäre Hypothyreose
Schilddrüsenunterfunktion/Thyroiditis	Atrophische Thyreoiditis
	Autoimmun-Hypothyreose
	Autoimmun-Thyreoiditis
	Hypothyreose
	Immunvermittelte Hypothyreose
	Immunvermittelte Thyreoiditis
	Primäre Hypothyreose
	Stille Thyreoiditis
	Thyreoiditis
	Thyreoiditis akut
Nephritis und Nierenfunktionsstörung	Akute Nierenschädigung
	Autoimmun-Nephritis
	Anstieg des Serum-Kreatinin-Wertes
	Kreatinin-Clearance der Niere verringert
	Nierenerkrankung im Endstadium
	Glomerulonephritis schnell fortschreitend
	Hyperkreatininämie
	Immun-vermittelte Nephritis
	Nephritis
	Allergische Nephritis
	Paraneoplastische Glomerulonephritis
	Nierenversagen
	Tubuläre Nekrose der Niere

Kategorie	**Preferred Terms**
	Subakute Nierenschädigung
	Tubulointerstitielle Nephritis
Pneumonitis	Hypersensitivitäts-Pneumonitis
	Idiopathische interstitielle Pneumonie
	Immunvermittelte Pneumonitis
	Interstitielle Lungenerkrankung
	Pneumonitis
Ausschlag	Autoimmun-Dermatitis
	Dermatitis
	Akneiforme Dermatitis
	Allergische Dermatitis
	Atopische Dermatitis
	Exfoliative Dermatitis
	Medikamentöse Eruption
	Erythema multiforme
	Erythrodermische atopische Dermatitis
	Exfoliativer Ausschlag
	Fixierte Eruption
	Immunvermittelte Dermatitis
	Mukokutane Störung
	Schleimhaut-Bläschen
	Nodulärer Ausschlag
	Pemphigoid
	Pemphigus
	Pustel
	Ausschlag
	Erythematöse Hautausschläge
	Makulöser Ausschlag
	Makulopapulöser Ausschlag
	Morbilifer Ausschlag
	Papulöser Ausschlag
	Pruriginöser Ausschlag
	Pustulöser Ausschlag
	Vesikulärer Ausschlag
	Skrotaler Ausschlag
	Stevens-Johnson-Syndrom

Kategorie	Preferred Terms
	Toxische epidermale Nekrolyse
	Toxische Hauteruption
	Urtikarielle Dermatitis
Thyroiditis	Atrophische Thyreoiditis
	Autoimmun-Thyreoiditis
	Immunvermittelte Thyreoiditis
	Stille Thyreoiditis
	Thyreoiditis
	Thyreoiditis akut

- Deskriptive Darstellung weiterer UE von besonderem Interesse:

Tabelle 4-Q: Liste weiterer UE von besonderem Interesse

Kategorie	Preferred Terms
Demyelinisierungs-Ereignis	Anti-Myelin-assoziierte Glykoprotein-assoziierte Polyneuropathie
	Autoimmune demyelinisierende Erkrankung
	Demyelinisierende Polyneuropathie
	Demyelinisierung
Enzephalitis-Ereignis	Akute disseminierte Enzephalomyelitis
	Akute Enzephalitis mit refraktären, repetitiven partiellen Anfällen
	Bickerstaff-Enzephalitis
	Enzephalitis
	Allergische Enzephalitis
	Autoimmun-Enzephalitis
	Gehirnstamm Enzephalitis
	Hämorrhagische Enzephalitis
	Enzephalitis lethargica
	Toxische Enzephalitis
	Immunvermittelte Enzephalitis
	Limbische Enzephalitis
	Lupus-Enzephalitis
	Nicht-infektiöse Enzephalitis
	Panenzephalitis
	Rasmussen-Enzephalitis
	Subakute sklerosierende Panenzephalitis
Graft-versus-Host-Reaktion	Akute Graft-versus-Host-Krankheit

Kategorie	Preferred Terms
	Akute Graft-versus-Host-Krankheit im Darm
	Akute Graft-versus-Host-Krankheit in der Leber
	Akute Graft-versus-Host-Krankheit in der Haut
	Chronische Graft-versus-Host-Krankheit
	Chronische Graft-versus-Host-Krankheit im Darm
	Chronische Graft-versus-Host-Krankheit in der Leber
	Chronische Graft-versus-Host-Krankheit in der Haut
	Graft-versus-Host-Krankheit
	Graft-versus-Host-Krankheit im Auge
	Graft-versus-Host-Krankheit im Gastrointestinaltrakt
	Graft-versus-Host-Krankheit in der Leber
	Graft-versus-Host-Krankheit in der Lunge
	Transplantat-gegen-Wirt-Krankheit in der Haut
Guillain-Barré-Syndrom	Guillain-Barre-Syndrom
	Miller-Fisher-Syndrom
Myasthenisches Syndrom	Myasthenie gravis
	Myasthenia gravis-Krise
	Myasthenisches Syndrom
	Okuläre Myasthenie
Myokarditis-Ereignis	Autoimmun-Myokarditis
	Eosinophile Myokarditis
	Hypersensitivitäts-Myokarditis
	Immunvermittelte Myokarditis
	Myokarditis
Myositis-Ereignis	Autoimmun-Myositis
	Dermatomyositis
	Immunvermittelte Myositis
	Einschlusskörper-Myositis
	Myositis
	Nekrotisierende Myositis
	Paraneoplastische Dermatomyositis
	Polymyositis
Pankreatitis-Ereignis	Autoimmun-Pankreatitis
	Hämorrhagische nekrotische Pankreatitis
	Immun-vermittelte Pankreatitis
	Pankreatitis

Kategorie	Preferred Terms
	Akute Pankreatitis
	Nekrotisierende Pankreatitis
Rhabdomyolyse-Ereignis	Rhabdomyolyse
Uveitis-Ereignis	Autoimmun-Uveitis
	Chorioretinitis
	Zyklitis
	Immunregenerative Uveitis
	Immunvermittelte Uveitis
	Iridozyklitis
	Iritis
	Keratouveitis
	Uveitis
	Vogt-Koyanagi-Harada-Krankheit

- UE: Deskriptive Darstellung nach Schweregrad

Für die Kategorien Zeit bis zum ersten UE, Zeit bis zum ersten SUE, Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und Zeit bis zu UE, die zum Therapieabbruch erfolgte zusätzlich eine Auswertung auf Ebene der SOC und PT.

UE, SUE, schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und UE, die zum Therapieabbruch führen, wurden ohne Erfassung der UE, die mit der Progression der Grunderkrankung zusammenhängen, dargestellt. UE, die mit der Progression der Grunderkrankung zusammenhängen, sind in Tabelle 4-R aufgeführt.

Tabelle 4-R: Liste der UE, die mit der Progression der Grunderkrankung zusammenhängen

SOC	PT
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen	Progression bösartiger Neubildungen Metastasen im Zentralnervensystem Knochenmetastasen
Abkürzungen: PT: Preferred term; SOC: Systemorganklasse.	

Operationalisierungen der Endpunkte

Zu den patientenrelevanten Endpunkten (mit Ausnahme von EQ-5D-3L, EQ-5D VAS, FKSI-19, FKSI-15 und FKSI-DRS, teilweise Verträglichkeit) werden die im Studienbericht beschriebenen Maßzahlen berichtet. Time-to-event-Endpunkte werden mittels der Kaplan-Meier-Methode analysiert. Außerdem wird, sofern berechenbar, die mediane Überlebensdauer je Behandlungsarm dargestellt. Als Effektschätzer für den Gruppenvergleich wird das *Hazard*

ratio (HR) mit dem entsprechenden 95 %-Konfidenzintervall (95 %-KI) unter Angabe des statistischen Modells und der eingeschlossenen Faktoren angegeben.

Zu den Endpunkten EQ-5D-3L, EQ-5D VAS, FKSI-19 und FKSI-DRS wird für die Änderung der Lebensqualität ein gemischtes Modell für wiederholte Messungen (MMRM) verwendet. Dieses berücksichtigt alle Beobachtungszeitpunkte, für die Daten zu beiden Behandlungsgruppen verfügbar sind und mit mindestens 10 Personen im jeweiligen Arm. Die Ergebnisse werden als Unterschied in den LS-Means (least square means) zwischen den Behandlungsgruppen sowie standardisierten mittleren Differenzen (Hedges' g) mit den zugehörigen 95 %-Konfidenzintervallen dargestellt.

Hedges' g wird wie folgt berechnet: (Mittlere Änderung unter Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab minus mittlere Änderung unter Komparator) geteilt durch die gepoolte Standardabweichung (SD) und alles mit dem Korrekturfaktor f = 1-[3/(4 × (N_Cabozantinib + N_Komparator – 2) – 1)] multipliziert.

Je nach Effektrichtung wird eine Irrelevanz-Schwelle von 0,2 bzw. −0,2 für das 95 %-KI von Hedges' g (Standardisierte mittlere Differenzen, SMD) verwendet, um die Relevanz einer statistisch signifikanten mittleren Differenz zu beurteilen. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als „klein" angesehen werden kann (IQWiG 2020a).

Für den dichotomen Endpunkt Gesamtansprechrate werden die beobachteten Häufigkeiten und Anteile berichtet. Als Effektschätzer für den Therapievergleich werden hier das *Odds Ratio* (OR), das relative Risiko (RR) und die Risikodifferenz (RD) berichtet. Es werden adjustierte Schätzer verwendet.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung[5] erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher

[5] Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev 2015: 25-27.

weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet[6] werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität[7, 5] erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0{,}05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Für den Vergleich Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab mit Sunitinib liegt nur eine Studie vor (Studie CA2099ER). Dies gilt für alle Endpunkte, die für diese Fragestellung untersucht wurden. Daher wurden für beide Fragestellungen keine Meta-Analysen durchgeführt. Auch für die indirekten Vergleiche mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib liegt nur eine Studie vor, so dass auch hier keine Meta-Analyse durchgeführt wurde.

[6] Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.
[7] Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse werden für die Studie CheckMate 9ER Sensitivitätsanalysen durch Anwendung verschiedener statistischer Modelle (z. B. gemischte Modelle vs. Überlebenszeitanalysen), das Variieren methodischer Faktoren (z. B. stratifizierte vs. unstratifizierte Analyse) oder durch das Variieren des Beobachtungszeitraums durchgeführt.

Sensitivitätsanalysen zu Progressionsfreies Überleben

Die primäre Analyse des Endpunkts Progressionsfreies Überleben erfolgte auf Basis der ITT-Population auf Basis der Bewertung durch das BICR für den finalen Datenschnitt 30.03.2020 und zum Follow-Up Datenschnitt vom 10.09.2020. Im Studienbericht werden umfangreiche Sensitivitätsanalysen für den finalen Datenschnitt durchgeführt.

Sensitivitätsanalysen zu Gesamtüberleben

Für den Endpunkt OS werden im Studienbericht Interaktionstest bzw. multivariate Analysen zu verschiedenen Patientenmerkmalen durchgeführt.

Zusatzanalysen und Sensitivitätsanalysen zu Verträglichkeit

Für die Nutzenbewertung wurden post-hoc-Ereigniszeitanalysen (Zeit von der ersten Behandlung bis zum ersten UE) ohne diejenigen Ereignisse, die mit der Progression der Grunderkrankung zusammenhängen, für den Datenschnitt 30.03.2020 und 10.09.2020 durchgeführt.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation

soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

– Geschlecht
– Alter
– Krankheitsschwere bzw. –stadium
– Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Wie das IQWiG in den Allgemeinen Methoden (Version 6.0, 9.3.9) erwähnt (IQWiG 2020a), sind Interpretationen aus Subgruppenanalysen oft mit großer Unsicherheit behaftet. Dies betrifft insbesondere den Fall *post hoc* gebildeter Subgruppen. Zum einen ist es methodisch nicht korrekt, Schlüsse aus den Resultaten einzelner Subgruppen zu ziehen. Zum anderen können dadurch Subgruppen mit äußerst kleinen Patientenzahlen entstehen, die einen in Wahrheit vorliegenden statistisch signifikanten Effekt aufgrund hoher Varianz verdecken können. Außerdem steigt mit der Anzahl der durchgeführten Subgruppenanalysen die Wahrscheinlichkeit zufälliger Ergebnisse mit statistisch signifikanter Interaktion. Hier werden Subgruppenanalysen deshalb ausschließlich verwendet, um die Konsistenz der Ergebnisse in den einzelnen Subgruppen zu beurteilen.

Um zu untersuchen, ob ein Faktor ein potenzieller Effektmodifikator ist, wird ein Interaktionstest durchgeführt, wann immer möglich auf Basis der individuellen Patientendaten. Falls

der p-Wert des Interaktionstests < 0,05 ist, wird ein möglicher Zusammenhang von Subgruppenmerkmal und Behandlungsgruppe vermutet. Dann werden die Effekte in den einzelnen Subgruppen betrachtet und diskutiert. Wenn bei binären Daten auch bereits in der Hauptanalyse weniger als 10 Ereignisse eingetreten sind, werden für den entsprechenden Endpunkt keine Subgruppenanalysen durchgeführt. Wenn eine Subgruppe weniger als 10 Personen umfasst, werden ebenfalls keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Für die patientenrelevanten Endpunkte Gesamtüberleben, Progressionsfreies Überleben, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit werden im Rahmen des Dossiers Subgruppenanalysen zu den in Tabelle 4-T dargestellten Faktoren durchgeführt. In der Studie CA2099ER waren für die Endpunkte OS, PFS, ORR und teilweise Verträglichkeit die in Tabelle 4-S dargestellten Merkmale präspezifiziert.

Tabelle 4-S: Präspezifizierte Subgruppenfaktoren für die Gesamtpopulation der Studie CheckMate 9ER (CA2099ER)

Subgruppenfaktoren	**Subgruppen**	**Präspezifiziert für**
Alter	< 65, ≥ 65, ≥ 75, ≥ 85, ≥ 65 - < 75, ≥ 75 - < 85 Jahre	OS, PFS, ORR, Verträglichkeit
Geographische Region	Vereinigte Staaten von Amerika/Kanada/Westeuropa/Nordeuropa, Rest der Welt	OS, PFS, ORR, Verträglichkeit
Ethnische Zugehörigkeit	weiß, afroamerikanisch, asiatisch, andere, nicht berichtet	OS, PFS, ORR, Verträglichkeit
Ethnizität	hispanisch und lateinamerikanisch, nicht hispanisch und lateinamerikanisch, nicht berichtet	OS, PFS, ORR
Geschlecht	männlich, weiblich	OS, PFS, ORR, Verträglichkeit
Karnofsky Performance Status (KPS)	100-90, < 90	OS, PFS, ORR
IMDC-Risikoprofil zu Studienbeginn (IRT)	0, 1-2, 3-6	OS, PFS, ORR
IMDC-Risikoprofil zu Studienbeginn (CRF)	0, 1-2, 3-6, nicht berichtet	OS, PFS, ORR
Zeit von der Erstdiagnose bis zur Randomisierung	< 1 Jahr, ≥ 1 Jahr, nicht berichtet	OS, PFS, ORR
LDH-Level zu Studienbeginn	≤ 1,5×ULN, > 1,5×ULN, nicht berichtet	OS, PFS, ORR
Hämoglobin	< LLN, ≥ LLN, nicht berichtet	OS, PFS, ORR
Korrigiertes Kalzium	≤ 10 mg/dl, > 10 mg/dl, nicht berichtet	OS, PFS, ORR
Absolute Neutrophilenzahl	≤ ULN, > ULN, nicht berichtet	OS, PFS, ORR
Thrombozytenzahl zu Studienbeginn	≤ ULN, > ULN, nicht berichtet	OS, PFS, ORR
Alkalische Phosphatase zu Studienbeginn	< ULN, ≥ ULN, nicht berichtet	OS, PFS, ORR
Vorausgegangene Nephrektomie	ja, nein	OS, PFS, ORR
Vorausgegangene Strahlentherapie	ja, nein	OS, PFS, ORR

Subgruppenfaktoren	**Subgruppen**	**Präspezifiziert für**
PD-L1+ Status basierend auf einem Grenzwert von 1 %	≥ 1 %, < 1 %, unbestimmt, nicht berichtet	OS, PFS, ORR
PD-L1+ Status basierend auf einem Grenzwert von 5 %	≥ 5 %, < 5 %, unbestimmt, nicht berichtet	OS, PFS, ORR
PD-L1+ Status basierend auf einem Grenzwert von 10 %	≥ 10 %, < 10 %, unbestimmt, nicht berichtet	OS, PFS, ORR
Sarkomatoide Merkmale	ja, nein, nicht berichtet	OS, PFS, ORR
Stadium bei Erstdiagnose	Stadium IV, nicht Stadium IV, nicht berichtet	OS, PFS, ORR
Knochenmetastasen	ja, nein	OS, PFS, ORR
Abkürzungen: CRF: Case Report Form; dl: Deziliter; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; IRT: Interactive Response Technology; KPS: Karnofsky Performance Status; LDH: L-Lactatdehydrogenase; LLN: Lower limit of normal; PD-L1: Programmed death-ligand 1; ULN: Upper limit of normal.		

Tabelle 4-T: Durchgeführte Subgruppenanalysen für die Studien CheckMate 9ER und KEYNOTE-426

	CheckMate 9ER			**KEYNOTE-426**	
	Gesamtpopulation	**D1**	**D2**	**D1**	**D2**
Alterskategorie 1 (< 65oder ≥ 65 Jahre)	✓	✓	✓	×	×
Alterskategorie 2 (< 65oder ≥ 65 – < 75oder ≥ 75 Jahre)	✓	✓	✓	×	×
Geographische Region	✓	✓	✓	×	×
Ethnische Zugehörigkeit (weiß, nicht-weiß, nicht berichtet)	✓	✓	✓	×	×
Ethnizität	✓	✓	✓	×	×
Geschlecht	✓	✓	✓	×	×
Karnofsky Performance Status (KPS)	✓	*	✓	×	×
IMDC-Risikoprofil zu Studienbeginn (IRT)	✓	**	✓	**	✓
IMDC-Risikoprofil zu Studienbeginn (CRF)	✓	**	✓	×	×
Zeit von der Erstdiagnose bis zur Randomisierung	✓	✓	✓	×	×
LDH-Level zu Studienbeginn	✓	*	✓	×	×
Hämoglobin	✓	*	✓	×	×
Korrigiertes Kalzium	✓	*	✓	×	×
Absolute Neutrophilenzahl	✓	*	✓	×	×
Thrombozytenzahl zu Studienbeginn	✓	*	✓	×	×
Alkalische Phosphatase zu Studienbeginn	✓	*	✓	×	×
Vorausgegangene Nephrektomie	✓	✓	✓	×	×
Vorausgegangene Strahlentherapie	✓	✓	✓	×	×
PD-L1+ Status basierend auf einem Grenzwert von 1 %	✓	✓	✓	×	×
PD-L1+ Status basierend auf einem Grenzwert von 5 %	✓	*	✓	×	×

	CheckMate 9ER			**KEYNOTE-426**	
	Gesamtpopulation	**D1**	**D2**	**D1**	**D2**
PD-L1+ Status basierend auf einem Grenzwert von 10 %	✓	*	✓	×	×
Sarkomatoide Merkmale	✓	*	✓	×	×
Stadium bei Erstdiagnose	✓	✓	✓	×	×
Knochenmetastasen	✓	*	✓	×	×

* Subgruppenanalyse nicht durchgeführt aufgrund geringer Besetzungszahlen.

** In der Subpopulation D1 sind nur Patienten mit IMDC Risikoprofil 0 enthalten. Daher entfällt die Subgruppenanalyse.

× Keine geeigneten Daten

Abkürzungen: CRF: Case Report Form; IMDC: International Metastatic RCC Database Consortium; IRT: Interactive Response Technology; KPS: Karnofsky Performance Ptatus; LDH: L-Lactatdehydrogenase; PD-L1: Programmed death-ligand 1.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethode darstellen[8]. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche[9] oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)[10] und Rücker (2012)[11] vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist[12].

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades).

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen[13, 14, 15]

[8] Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.

[9] Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.

[10] Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.

[11] Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.

[12] Schöttker B, Lühmann D, Boulkhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

[13] Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.

[14] Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study BMJ 2011; 343 :d4909

[15] Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Für beide Populationen D1 und D2 wurde jeweils ein adjustierter indirekter Vergleich durchgeführt. Dabei wurde das Verfahren von Bucher et al. verwendet (Bucher et al. 1997).

Folgende Voraussetzung für indirekte Vergleiche waren zu prüfen:

- Ähnlichkeit der Studien zu Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab und der zVT bezüglich methodischer wie medizinischer Aspekte.

Nur dann, wenn diese Voraussetzungen erfüllt sind, darf ein indirekter Vergleich durchgeführt werden.

Als Brückenkomparator wurde Sunitinib gewählt, da nur für diesen Studien mit Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab und der zVT in den Populationen D1 und D2 vorlagen.

Dabei wurde ein adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher über einen gemeinsamen Brückenkomparator, in diesem Fall Sunitinib, vorgenommen (Bucher et al. 1997). Die dabei verwendeten Effektschätzer für Cabozantinib und die zVT entsprachen den a priori geplanten primären Analysen.

Formal wurde der indirekte Vergleich wie folgt durchgeführt:

ψ_{AL} bzw. ψ_{RL} bezeichnen den geschätzten Effekt (Mittelwertunterschied oder logarithmiertes Hazard Ratio) zwischen Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab und dem

Brückenkomparator bzw. zwischen der zVT und dem Brückenkomparator. Der Effekt für den Vergleich Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab (A) vs. der zVT (B) kann dann durch $\psi_{AB}=\psi_A - \psi_B$ geschätzt werden. Die zugehörige Varianz beträgt $Var(\psi_{AB})=Var(\psi_A) + Var(\psi_B)$, so dass ein $(1 - \alpha)$-Konfidenzintervall für ψ_{AB} dargestellt werden kann als $\psi_{AB} \mp z_{1-\alpha/2} \sqrt{Var(\psi_{AB})}$, wobei $z_{1-\alpha/2}$ das $(1-\alpha/2)$-Quantil der Standard-Normalverteilung bezeichnet. Im Fall eines binären Endpunktes ergibt sich mit dieser Formel ein Konfidenzintervall für das log-Hazard Ratio, so dass die exp-Funktion auf die Konfidenzintervallgrenzen angewandt wird, um ein Konfidenzintervall für das Hazard Ratio zu erhalten.

Da keine direkten Vergleichsstudien zwischen Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab und der zVT für die Populationen D1 und D2 vorliegen, kann keine Konsistenzprüfung der direkten und indirekten Evidenz vorgenommen werden.

Für die Berechnung des indirekten Vergleichs wurde die Software Excel verwendet.

Der indirekte Vergleich wurde für alle Endpunkte durchgeführt, für die Ergebnisse sowohl für Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab als auch für die zVT für die Populationen D1 und D2 vorlagen.

Sensitivitätsanalysen wurden nicht durchgeführt, da jeweils nur eine Studie vorlag. Subgruppenanalysen wurden nicht durchgeführt, da für die Studie zur zVT für die beiden Populationen D1 und D2 keine Daten zu Subgruppen vorliegen.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

– Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
– Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
– Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-1: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abge-schlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer ggf. Datenschnitt**	**Therapiearme**
CheckMate 9ER (CA2099ER) (NCT03141177)	ja	ja	laufend	ca. 7 Jahre Beginn (erste Patientenvisite): 22.08.2017	Nivolumab in Kombi-nation mit Cabozanti-nib, Sunitinib

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-1 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Informationsstand bezieht sich auf den 06. März 2021.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-1 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-2: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
Nicht zutreffend	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie

viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-A.

[Anmerkung: „Relevanz" bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

Die bibliografische Literaturrecherche nach dem zu bewertenden Arzneimittel Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab wurde wie in Abschnitt 4.2.3.2 beschrieben in den Datenbanken MEDLINE, Embase und EBM Reviews – Cochrane Central Register of Controlled Trials mithilfe der Plattform Ovid durchgeführt. Die Suchstrategien sind in Anhang 4-A dargestellt.

Die Suchen in den Datenbanken fanden am 01. März 2021 statt.

Die Suchergebnisse wurden von zwei Personen unabhängig voneinander anhand der in Abschnitt 4.2.2, in Tabelle 4-G und Tabelle 4-H prädefinierten Ein- und Ausschlusskriterien hinsichtlich ihrer Relevanz selektiert. Publikationen, die beide Personen als potenziell relevant erachteten, wurden anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Publikationen, die nur eine Person als potenziell relevant einstufte, wurden von einer unabhängigen dritten Person nochmals gesichtet und anschließend nach Klärung der Inkonsistenz entweder ausgeschlossen oder eingeschlossen.

Die Suche nach Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab im Anwendungsgebiet ergab eine Trefferzahl von insgesamt 632 Publikationen. Nach Ausschluss der Duplikate (n=173) wurden die verbleibenden 459 Publikationen gemäß den Ein- und Ausschlusskriterien selektiert. Für die Fragestellungen D1 und D2 wurden basierend auf den Informationen aus Titel und Abstract 458 Publikationen als nicht relevant eingestuft und aus der weiteren Betrachtung ausgeschlossen. Für die verbleibende n=1 Publikation wurde im Anschluss der Volltext hinsichtlich der Ein- und Ausschlusskriterien überprüft. Im Ergebnis entsprach für beide Fragestellungen eine Publikation den gesetzten Anforderungen. Es wurde keine im Volltext gesichtete Publikation ausgeschlossen (0). Die bibliografische Literaturrecherche nach RCT ergab für beide Fragestellungen eine relevante Publikation, die sich auf die klinische Studie CheckMate 9ER bezieht (Choueiri et al. 2020). Die CheckMate 9ER-Studie ist eine vergleichende Studie von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab gegenüber Sunitinib im vorliegenden Anwendungsgebiet, die die prädefinierten Einschlusskriterien für beide Fragestellungen erfüllt (siehe Abbildung 1 und Abbildung 2).

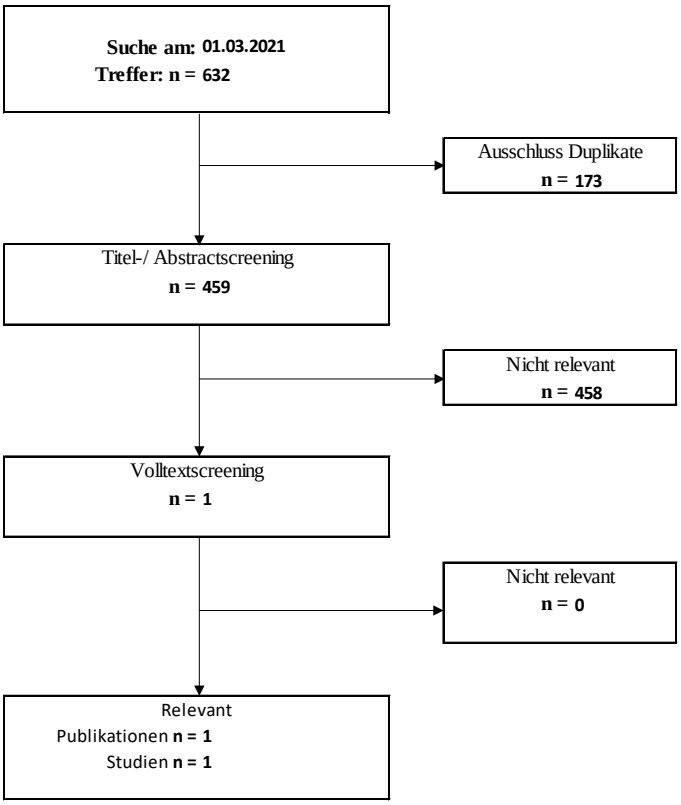


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Fragestellung D1

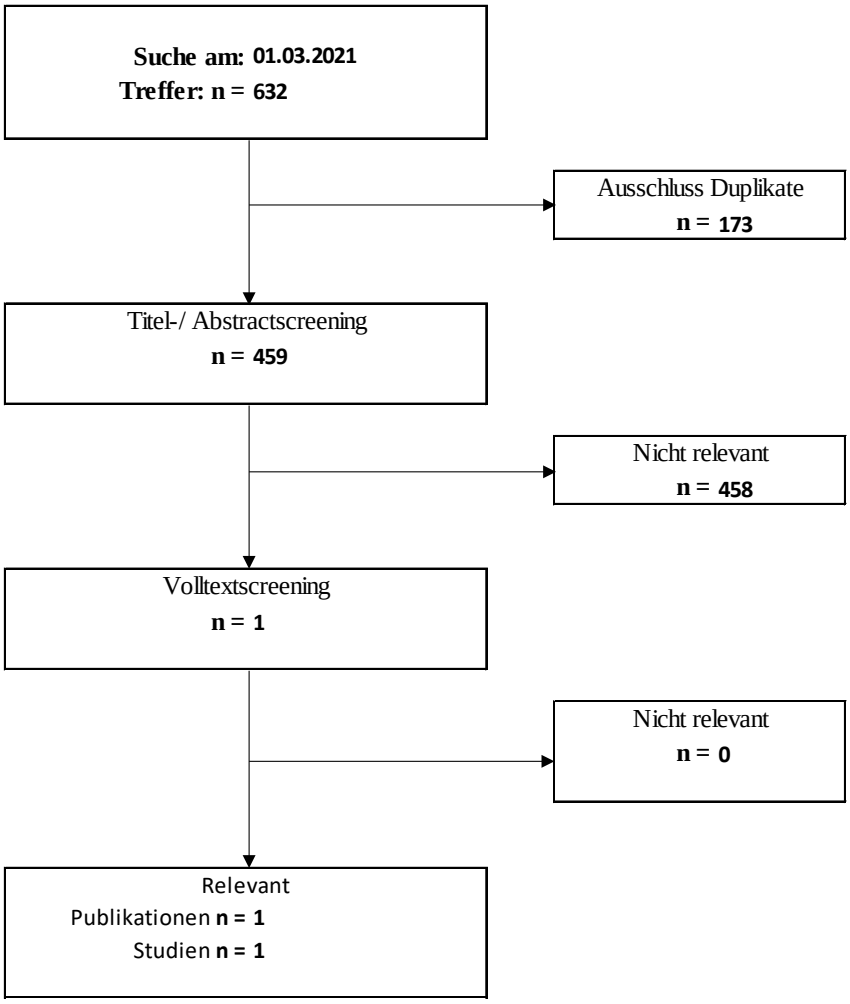


Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Fragestellung D2

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-1) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-B.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-3: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**
CheckMate 9ER (CA2099ER)	ClinicalTrials.gov: NCT03141177 (ClinicalTrials.gov 2021) EU-Clinical Trials Register: 2017-000759-20 (EU Clinical Trials Register 0000a) WHO-ICTRP: NCT03141177 (WHO ICTRP 2021c) JPRN-JapicCTI-184076 (WHO ICTRP 2021a)	ja	ja	laufend
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-3 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Informationsstand der Registersuche in den Studienregistern Clinicaltrials.gov, EU-CTR und WHO-ICTRP bezieht sich auf den 01. März 2021. Die Studienregistersuche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ergab für die Fragestellung D1 und D2 je eine relevante Studie, die auch in der bibliografischen Literaturrecherche identifiziert wurde. Die CheckMate 9ER-Studie wurde in den drei Registern (Clinicaltrials.gov, EU-CTR, WHO-ICTRP) in insgesamt vier Registereinträgen identifiziert. In den Studienergebnisdatenbanken Clinical Data Suchportal der EMA und dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) konnten keine Einträge zur Studie CheckMate 9ER identifiziert werden.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-1) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-4: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Relevante Quellen**[a]	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)**
Nicht zutreffend				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-4 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Status der Information in Tabelle 4-4 ist der 09.03.2021.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-5: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	Gesponserte Studie[b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Registereinträge[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen[d] (ja/nein [Zitat])
aktivkontrolliert						
Fragestellung D1						
CheckMate9ER (CA2099ER)	ja	ja	nein	ja (Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA 2020)	ja (ClinicalTrials.gov 2021; EU Clinical Trials Register 0000a; WHO ICTRP 2021a, 2021c)	ja (Choueiri et al. 2020; Choueiri et al. 2021)
Fragestellung D2						
CheckMate9ER (CA2099ER)	ja	ja	nein	ja (Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA 2020)	ja (ClinicalTrials.gov 2021; EU Clinical Trials Register 0000a; WHO ICTRP 2021a, 2021c)	ja (Choueiri et al. 2020; Choueiri et al. 2021)

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls

Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Tabelle 4-6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
CheckMate 9ER (CA2099ER)	RCT, Phase 3, offen, parallel, multizentrisch, aktivkontrolliert, 1:1 Randomisierung	Erwachsene Patienten (ab 18 Jahre) mit zuvor unbehandeltem fortgeschrittenem oder metastasiertem Nierenzellkarzinom (mRCC).	Cabozantinib + Nivolumab (n = 323), Sunitinib (n = 328)	Screening-Phase: Vor der Randomisierung durch das Interactive Response Technology (IRT)-System erfolgte die Bestimmung der PD L1-Tumorexpression durch immunhistochemische Tests durch das Zentrallabor (klassifiziert als PD L1-Expression ≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt). Behandlungsphase: Die Behandlung sollte innerhalb von 3 Tagen (72 Stunden) nach der Randomisierung beginnen. Patienten erhalten unverblindet gemäß Randomisierung entweder Cabozantinib + Nivolumab (Arm A) oder Sunitinib (Arm C). Die Behandlung im Arm A wird bis zum Fortschreiten der Krankheit oder bis zu einer unerträglichen Toxizität oder bis zum Widerruf der Einwilligung fortgesetzt. Die Behandlung mit Nivolumab	Seit 08/2017 Die Studie wurde an 125 Studienzentren in 18 Ländern durchgeführt: Argentinien, Australien, Brasilien, Chile, Deutschland, Griechenland, Israel, Italien, Japan, Mexiko, Polen, Rumänien, Russland, Spanien, Tschechische Republik, Türkei, Vereinigtes Königreich, Vereinigte Staaten von Amerika	Primärer Endpunkt: Progressionsfreies Überleben (PFS), bewertet durch ein verblindetes, unabhängiges zentrales Review (BICR) anhand der RECIST-Kriterien (Version 1.1) Patientenrelevante sekundäre Endpunkte: Gesamtüberleben (OS) Gesamtansprechrate (ORR), bewertet durch BICR nach RECIST-Kriterien (Version 1.1) Unerwünschte Ereignisse Weitere Endpunkte: Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels patientenberichteter Fragebögen

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppel-blind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
				ist auf maximal 2 Jahren ab der ersten Dosis begrenzt. Die Behandlung im Arm C wird bis zum Fortschreiten der Krankheit oder bis zu einer unerträglichen Toxizität fortgesetzt. Während der Behandlung erfolgen regelmäßige Tumor- und Sicherheitsbeurteilungen. Die erste Tumorbeurteilung nach Studienbeginn erfolgt 12 Wochen (± 7 Tage) nach Randomisierung, danach alle 6 Wochen (± 7 Tage) bis Woche 60, dann alle 12 Wochen (± 14 Tage) bis zur radiologischen Progression, beurteilt durch den Prüfarzt und bestätigt durch das BICR. <u>Nachbeobachtungsphase:</u> Patienten werden mindestens 100 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung beobachtet. Unerwünschte Ereignisse werden so lange nachverfolgt, bis die Toxizität abklingt, zum Ausgangswert zurückkehrt oder		

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppel-blind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
				als irreversibel betrachtet wird. <u>Datenschnitte:</u> 30.03.2020 (finaler Datenschnitt für PFS) 10.09.2020 (zweite Zwischenauswertung für OS)		
Abkürzungen: BICR: Blinded independent central review, BOR: Best overall response, CR: Complete response, DoR: Duration of objective response, IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium, IRT: Interactive Response Technology, ORR: Objective response rate, OS: Overall survival, PD-L1: Programmed Cell Death-ligand1, PFS: Progression free survival, PR: Partial response, RCC: Renal cell carcinoma, RCT: Randomized Controlled Trial, RECIST: Response evaluation criteria in solid tumors, TTR: Time to response						

Tabelle 4-7: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Cabozantinib + Nivolumab**	**Sunitinib**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika*** ***z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
CheckMate 9ER (CA2099ER)	Cabozantinib, oral 40 mg einmal täglich + Nivolumab, i.v. 240 mg alle 2 Wochen	Sunitinib, oral 50 mg in 6-wöchigen Zyklen (einmal täglich für 4 Wochen, gefolgt von 2 Wochen Pause, pro Zyklus)	Probanden erhielten Nivolumab als ca. 30-minütige Infusion an Tag 1 jedes 2-wöchigen Behandlungszyklus. Cabozantinib wurde täglich auf nüchternen Magen, vorzugsweise zur Schlafenszeit, eingenommen. Sunitinib wurde oral eingenommen, ohne Rücksicht auf Mahlzeiten. <u>Dosisverschiebungen:</u> Dosisverschiebungen zur Behandlung von UEs waren während der Behandlung mit Nivolumab, Cabozantinib oder Sunitinib jederzeit erlaubt. Die Dosierung von Nivolumab konnte ohne Verzögerung der Cabozantinib-Dosierung verschoben werden, wenn die Toxizität nur mit Nivolumab in Verbindung gebracht wurde und umgekehrt. Generell sollten alle UEs im Zusammenhang mit den Studienmedikamenten möglichst bei den ersten Anzeichen von Toxizität mit unterstützender Behandlung behandelt werden. <u>Dosisreduktionen:</u> Dosisreduktionen zur Behandlung von UEs waren für Cabozantinib und Sunitinib erlaubt, aber nicht für Nivolumab. <u>Dosisreduktionen für Cabozantinib:</u> Zwei Stufen der Dosisreduktion waren für Cabozantinib erlaubt: 20 mg täglich und 20 mg jeden zweiten Tag. Nachdem sich die Toxizität, die eine Dosisverzögerung erforderte, gebessert hatte und die Kriterien für eine Wiederaufnahme der Dosierung erfüllt waren, konnte die Cabozantinib-Dosis in einer reduzierten Dosierungsstufe wieder aufgenommen werden. Wenn mehr als 2 Dosisreduktionen notwendig waren (d. h. eine Reduktion auf weniger als 20 mg jeden zweiten Tag), sollte Cabozantinib dauerhaft abgesetzt werden. <u>Dosisreduktionen für Sunitinib:</u> Die Dosisreduktion erfolgte in 12,5 mg-Schritten (von 50 mg auf z. B. 37,5 mg oder 25 mg). Es waren nicht mehr als 2 Dosisreduktionen erlaubt. Wenn mehr als 2 Stufen der Dosisreduktion notwendig waren (d.h. Reduktion auf weniger als 25 mg täglich),

Studie	**Cabozantinib + Nivolumab**	**Sunitinib**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika*** ***z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
			sollte der Teilnehmer dauerhaft abgesetzt werden.
Abkürzungen: UE: unerwünschtes Ereignis.			

Tabelle 4-8: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie / Merkmal	**Gesamtpopulation**		**Population D1 (IMDC-Risikoprofil 0)**		**Population D2 (IMDC-Risikoprofil 1 – 6)**	
	Cabozantinib + Nivolumab (N = 323)	**Sunitinib (N =328)**	**Cabozantinib + Nivolumab (N = 74)**	**Sunitinib (N = 72)**	**Cabozantinib + Nivolumab (N = 249)**	**Sunitinib (N = 256)**
CheckMate 9ER						
Alter (in Jahren):						
Mittelwert (Standardabweichung, SD)	61,4 (10,2)	60,4 (10,6)	62,6 (9,5)	60,2 (9,5)	61,1 (10,4)	60,4 (10,9)
Median (Minimum-Maximum)	62 (29 – 90)	61 (28 – 86)	62 (37 – 85)	61 (41 – 80)	62 (29 – 90)	61 (28 – 86)
Alter nach Kategorie (n (%))						
< 65 Jahre	191 (59,1)	210 (64,0)	41 (55,4)	48 (66,7)	150 (60,2)	162 (63,3)
≥ 65 Jahre	132 (40,9)	118 (36,0)	33 (44,6)	24 (33,3)	99 (39,8)	94 (36,7)
≥ 65 bis < 75 Jahre	103 (31,9)	85 (25,9)	25 (33,8)	18 (25,0)	78 (31,3)	67 (26,2)
≥ 75 Jahre	29 (9,0)	33 (10,1)	8 (10,8%)	6 (8,3)	21 (8,4)	27 (10,5)
≥ 75 bis < 85 Jahre	27 (8,4)	29 (8,8)	7 (9,5)	6 (8,3)	20 (8,0)	23 (9,0)
≥ 85 Jahre	2 (0,6)	4 (1,2)	1 (1,4)	0	1 (0,4)	4 (1,6)
Geographische Region (IRT) (n (%))						
Vereinigte Staaten / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa	158 (48,9)	161 (49,1)	39 (52,7)	37 (51,4)	119 (47,8)	124 (48,4)
Rest der Welt	165 (51,1)	167 (50,9)	35 (47,3)	35 (48,6)	130 (52,2)	132 (51,6)
Ethnische Zugehörigkeit (n (%))						
Weiß	267 (82,7)	266 (81,1)	65 (87,8)	61 (84,7)	202 (81,1)	205 (80,1)
Schwarz oder afro-amerikanisch	1 (0,3)	4 (1,2)	1 (1,4)	1 (1,4)	0	3 (1,2)
Asiatisch	26 (8,0)	25 (7,6)	6 (8,1)	4 (5,6)	20 (8,0)	21 (8,2)
Amerikanische Indianer oder Ureinwohner Alaskas	3 (0,9)	2 (0,6)	1 (1,4)	1 (1,4)	2 (0,8)	1 (0,4)
Andere	26 (8,0)	30 (9,1)	1 (1,4)	5 (6,9)	25 (10,0)	25 (9,8)
nicht erfasst	0	1 (0,3)	0	0	0	1 (0,4)

Studie / Merkmal	**Gesamtpopulation**		**Population D1 (IMDC-Risikoprofil 0)**		**Population D2 (IMDC-Risikoprofil 1 – 6)**	
	Cabozantinib + Nivolumab (N = 323)	**Sunitinib (N =328)**	**Cabozantinib + Nivolumab (N = 74)**	**Sunitinib (N = 72)**	**Cabozantinib + Nivolumab (N = 249)**	**Sunitinib (N = 256)**
Ethnizität (n (%))						
Hispanisch oder lateinamerikanisch	38 (11,8)	39 (11,9)	7 (9,5)	13 (18,1)	31 (12,4)	26 (10,2)
Nicht hispanisch oder lateinamerikanisch	149 (46,1)	151 (46,0)	43 (58,1)	32 (44,4)	106 (42,6)	119 (46,5)
nicht erfasst	136 (42,1)	138 (42,1)	24 (32,4)	27 (37,5)	112 (45,0)	111 (43,4)
Geschlecht (n (%))						
Weiblich	74 (22,9)	96 (29,3)	18 (24,3)	23 (31,9)	56 (22,5)	73 (28,5)
Männlich	249 (77,1)	232 (70,7)	56 (75,7)	49 (68,1)	193 (77,5)	183 (71,5)
Karnofsky Performance Status (KPS) (n (%))						
70	14 (4,3)	18 (5,5)	0	1 (1,4)	14 (5,6)	17 (6,6)
80	52 (16,1)	67 (20,4)	7 (9,5)	12 (16,7)	45 (18,1)	55 (21,5)
90	110 (34,1)	112 (34,1)	24 (32,4)	20 (27,8)	86 (34,5)	92 (35,9)
100	147 (45,5)	129 (39,3)	43 (58,1)	38 (52,8)	104 (41,8)	91 (35,5)
nicht erfasst	0	2 (0,6)	0	1 (1,4)	0	1 (0,4)
IMDC-Risikoprofil zu Studienbeginn (IRT)) (n (%))						
0	74 (22,9)	72 (22,0)	74 (100,0)	72 (100,0)	0	0
1-2	188 (58,2)	188 (57,3)	0	0	188 (75,5)	188 (73,4)
3-6	61 (18,9)	68 (20,7)	0	0	61 (24,5)	68 (26,6)
IMDC-Risikoprofil zu Studienbeginn (CRF)) (n (%))						
0	74 (22,9)	73 (22,3)	72 (97,3)	70 (97,2)	2 (0,8)	3 (1,2)
1-2	189 (58,5)	186 (56,7)	2 (2,7)	2 (2,8%)	187 (75,1)	184 (71,9)
3-6	60 (18,6)	68 (20,7)	0	0	60 (24,1)	68 (26,6)
nicht erfasst	0	1 (0,3)	0	0	0	1 (0,4)

Studie / Merkmal	**Gesamtpopulation**		**Population D1 (IMDC-Risikoprofil 0)**		**Population D2 (IMDC-Risikoprofil 1 – 6)**	
	Cabozantinib + Nivolumab (N = 323)	**Sunitinib (N =328)**	**Cabozantinib + Nivolumab (N = 74)**	**Sunitinib (N = 72)**	**Cabozantinib + Nivolumab (N = 249)**	**Sunitinib (N = 256)**
Zeit von der Diagnose bis Randomisierung (n (%))						
< 1 Jahr	210 (65,0)	214 (65,2)	14 (18,9)	19 (26,4)	196 (78,7)	195 (76,2)
≥ 1 Jahr	112 (34,7)	111 (33,8)	60 (81,1)	51 (70,8)	52 (20,9)	60 (23,4)
nicht erfasst	1 (0,3)	3 (0,9)	0	2 (2,8)	1 (0,4)	1 (0,4)
L-Lactatdehydrogenase (LDH) Level zu Studienbeginn (n (%))						
≤ 1,5 × ULN	301 (93,2)	295 (89,9)	72 (97,3)	70 (97,2)	229 (92,0)	225 (87,9)
> 1,5 × ULN	15 (4,6)	23 (7,0)	0	1 (1,4)	15 (6,0)	22 (8,6)
nicht erfasst	7 (2,2)	10 (3,0)	2 (2,7)	1 (1,4)	5 (2,0)	9 (3,5)
Hämoglobin (wie zum Datenschnitt 30.03.2020 erhoben) (n (%))						
< LLN	150 (46,4)	140 (42,7)	8 (10,8)	6 (8,3)	142 (57,0)	134 (52,3)
≥ LLN	168 (52,0)	180 (54,9)	66 (89,2)	65 (90,3)	102 (41,0)	115 (44,9)
nicht erfasst	5 (1,5)	8 (2,4)	0	1 (1,4)	5 (2,0)	7 (2,7)
Hämoglobin (wie zum Datenschnitt 10.09.2020 erhoben) (n (%))*						
< LLN	151 (46,7)	140 (42,7)	8 (10,8)	6 (8,3)	143 (57,4)	134 (52,3)
≥ LLN	167 (51,7)	180 (54,9)	66 (89,2)	65 (90,3)	101 (40,6)	115 (44,9)
nicht erfasst	5 (1,5)	8 (2,4)	0	1 (1,4)	5 (2,0)	7 (2,7)
Korrigiertes Kalzium (n (%))						
≤ 10 mg/dl	247 (76,5)	241 (73,5)	67 (90,5)	61 (84,7)	180 (72,3)	180 (70,3)
> 10 mg/dl	58 (18,0)	68 (20,7)	2 (2,7)	7 (9,7)	56 (22,5)	61 (23,8)
nicht erfasst	18 (5,6)	19 (5,8)	5 (6,8)	4 (5,6)	13 (5,2)	15 (5,9)

Studie / Merkmal	**Gesamtpopulation**		**Population D1 (IMDC-Risikoprofil 0)**		**Population D2 (IMDC-Risikoprofil 1 – 6)**	
	Cabozantinib + Nivolumab (N = 323)	**Sunitinib (N =328)**	**Cabozantinib + Nivolumab (N = 74)**	**Sunitinib (N = 72)**	**Cabozantinib + Nivolumab (N = 249)**	**Sunitinib (N = 256)**
Absolute Neutrophilenzahl (n (%))						
≤ ULN	298 (92,3)	295 (89,9)	73 (98,6)	69 (95,8)	225 (90,4)	226 (88,3)
> ULN	20 (6,2)	25 (7,6)	1 (1,4)	2 (2,8)	19 (7,6)	23 (9,0)
nicht erfasst	5 (1,5)	8 (2,4)	0	1 (1,4)	5 (2,0)	7 (2,7)
Thrombozytenzahl (n (%))						
< ULN	275 (85,1)	280 (85,4)	74 (100,0)	70 (97,2)	201 (80,7)	210 (82,0)
≥ ULN	43 (13,3)	39 (11,9)	0	1 (1,4)	43 (17,3)	38 (14,8)
nicht erfasst	5 (1,5)	9 (2,7)	0	1 (1,4)	5 (2,0)	8 (3,1)
Alkalische Phosphatase zu Studienbeginn (n (%))						
< ULN	233 (72,1)	246 (75,0)	64 (86,5)	66 (91,7)	169 (67,9)	180 (70,3)
≥ ULN	86 (26,6)	73 (22,3)	10 (13,5)	5 (6,9)	76 (30,5)	68 (26,6)
nicht erfasst	4 (1,2)	9 (2,7)	0	1 (1,4)	4 (1,6)	8 (3,1)
Vorausgegangene Nephrektomie (n (%))						
ja	222 (68,7)	233 (71,0)	63 (85,1)	59 (81,9)	159 (63,9)	174 (68,0)
nein	101 (31,3)	95 (29,0)	11 (14,9)	13 (18,1)	90 (36,1)	82 (32,0)
Vorausgegangene Strahlentherapie (n (%))						
ja	46 (14,2)	45 (13,7)	10 (13,5)	6 (8,3)	36 (14,5)	39 (15,2)
nein	277 (85,8)	283 (86,3)	64 (86,5)	66 (91,7)	213 (85,5)	217 (84,8)

Studie / Merkmal	**Gesamtpopulation**		**Population D1 (IMDC-Risikoprofil 0)**		**Population D2 (IMDC-Risikoprofil 1 – 6)**	
	Cabozantinib + Nivolumab (N = 323)	**Sunitinib (N =328)**	**Cabozantinib + Nivolumab (N = 74)**	**Sunitinib (N = 72)**	**Cabozantinib + Nivolumab (N = 249)**	**Sunitinib (N = 256)**
Programmed death-ligand 1 (PD-L1)+ Status basierend auf einem Grenzwert von 1 % (n (%))						
≥ 1 %	81 (25,1)	81 (24,7)	11 (14,9)	10 (13,9)	70 (28,1)	71 (27,7)
< 1 % oder unbestimmt	232 (71,8)	240 (73,2)	61 (82,4)	61 (84,7)	171 (68,7)	179 (69,9)
nicht erfasst	10 (3,1)	7 (2,1)	2 (2,7)	1 (1,4)	8 (3,2)	6 (2,3)
PD-L1+ Status basierend auf einem Grenzwert von 5 % (n (%))						
≥ 5 %	53 (16,4)	56 (17,1)	6 (8,1)	6 (8,3)	47 (18,9)	50 (19,5)
< 5 % oder unbestimmt	260 (80,5)	265 (80,8)	66 (89,2)	65 (90,3)	194 (77,9)	200 (78,1)
nicht erfasst	10 (3,1)	7 (2,1)	2 (2,7)	1 (1,4)	8 (3,2)	6 (2,3)
PD-L1+ Status basierend auf einem Grenzwert von 10 % (n (%))						
≥ 10 %	42 (13,0)	46 (14,0)	5 (6,8)	4 (5,6)	37 (14,9)	42 (16,4)
< 10 % oder unbestimmt	271 (83,9)	275 (83,8)	67 (90,5)	67 (93,1)	204 (81,9)	208 (81,3)
nicht erfasst	10 (3,1)	7 (2,1)	2 (2,7)	1 (1,4)	8 (3,2)	6 (2,3)
Sarkomatoide Merkmale (n (%))						
ja	34 (10,5)	41 (12,5)	4 (5,4)	5 (6,9)	30 (12,0)	36 (14,1)
nein	279 (86,4)	278 (84,8)	67 (90,5)	65 (90,3)	212 (85,1)	213 (83,2)
nicht erfasst	10 (3,1)	9 (2,7)	3 (4,1)	2 (2,8)	7 (2,8)	7 (2,7)
Stadium bei Erstdiagnose (n (%))						
Stadium IV	167 (51,7)	173 (52,7)	18 (24,3)	21 (29,2)	149 (59,8)	152 (59,4)
Nicht Stadium IV	150 (46,4)	148 (45,1)	53 (71,6)	51 (70,8)	97 (39,0)	97 (37,9)
nicht erfasst	6 (1,9)	7 (2,1)	3 (4,1)	0	3 (1,2)	7 (2,7)

Studie / Merkmal	**Gesamtpopulation**		**Population D1 (IMDC-Risikoprofil 0)**		**Population D2 (IMDC-Risikoprofil 1 – 6)**	
	Cabozantinib + Nivolumab (N = 323)	**Sunitinib (N =328)**	**Cabozantinib + Nivolumab (N = 74)**	**Sunitinib (N = 72)**	**Cabozantinib + Nivolumab (N = 249)**	**Sunitinib (N = 256)**
Knochenmetastasen (wie zum Datenschnitt 30.03.2020 erhoben) (n (%))						
ja	78 (24,1)	72 (22,0)	21 (28,4)	7 (9,7)	57 (22,9)	65 (25,4)
nein	245 (75,9)	256 (78,0)	53 (71,6)	65 (90,3)	192 (77,1)	191 (74,6)
Knochenmetastasen (wie zum Datenschnitt 10.09.2020 erhoben) (n (%))*						
ja	79 (24,5)	72 (22,0)	21 (28,4)	7 (9,7)	58 (23,3)	65 (25,4)
nein	244 (75,5)	256 (78,0)	53 (71,6)	65 (90,3)	191 (76,7)	191 (74,6)
Häufigste Lokalisation der Metastasen (wie zum Datenschnitt 30.03.2020 erhoben) (n (%))						
Lunge	238 (73,7)	249 (75,9)	56 (75,7)	49 (68,1)	182 (73,1)	200 (78,1)
Lymphknoten	130 (40,2)	131 (39,9)	26 (35,1)	28 (38,9)	104 (41,8)	103 (40,2)
Knochen	78 (24,1)	72 (22,0)	21 (28,4)	7 (9,7)	57 (22,9)	65 (25,4)
Leber	73 (22,6)	53 (16,2)	11 (14,9)	8 (11,1)	62 (24,9)	45 (17,6)
Nebennierendrüse	36 (11,1)	36 (11,0)	12 (16,2)	8 (11,1)	24 (9,6)	28 (10,9)
Häufigste Lokalisation der Metastasen (wie zum Datenschnitt 10.09.2020 erhoben) (n (%))*						
Lunge	240 (74,3)	251 (76,5)	56 (75,7)	49 (68,1)	184 (73,9)	202 (78,9)
Lymphknoten	129 (39,9)	133 (40,5)	26 (35,1)	29 (40,3)	103 (41,4)	104 (40,6)
Knochen	79 (24,5)	72 (22,0)	21 (28,4)	7 (9,7)	58 (23,3)	65 (25,4)
Leber	73 (22,6)	54 (16,5)	11 (14,9)	8 (11,1)	62 (24,9)	46 (18,0)
Nebennierendrüse	36 (11,1)	37 (11,3)	12 (16,2)	9 (12,5)	24 (9,6)	28 (10,9)

Studie / Merkmal	**Gesamtpopulation**		**Population D1 (IMDC-Risikoprofil 0)**		**Population D2 (IMDC-Risikoprofil 1 – 6)**	
	Cabozantinib + Nivolumab (N = 323)	**Sunitinib (N =328)**	**Cabozantinib + Nivolumab (N = 74)**	**Sunitinib (N = 72)**	**Cabozantinib + Nivolumab (N = 249)**	**Sunitinib (N = 256)**
Tumorbewertung vor Behandlungsbeginn: Patienten mit mindestens einer Läsion (n (%))						
wie zum Datenschnitt 30.03.2020 erhoben	322 (99,7)	325 (99,1)	74 (100,0)	72 (100,0)	248 (99,6)	253 (98,8)
wie zum Datenschnitt 10.09.2020 erhoben*	322 (99,7)	326 (99,4)	74 (100,0)	72 (100,0)	248 (99,6)	254 (99,2)
Tumorbewertung vor Behandlungsbeginn: Patienten mit mindestens einer Zielläsion (n (%))						
wie zum Datenschnitt 30.03.2020 erhoben	321 (99,4)	325 (99,1)	74 (100,0)	72 (100,0)	247 (99,2)	253 (98,8)
wie zum Datenschnitt 10.09.2020 erhoben*	321 (99,4)	326 (99,4)	74 (100,0)	72 (100,0)	247 (99,2)	254 (99,2)
Anzahl der Stellen mit mindestens einer Läsion (wie zum Datenschnitt 30.03.2020 erhoben) (n (%))						
1	63 (19,5)	69 (21,0)	19 (25,7)	17 (23,6)	44 (17,7)	52 (20,3)
2	94 (29,1)	93 (28,4)	19 (25,7)	27 (37,5)	75 (30,1)	66 (25,8)
3	84 (26,0)	87 (26,5)	20 (27,0)	20 (27,8)	64 (25,7)	67 (26,2)
4	47 (14,6)	51 (15,5)	9 (12,2)	4 (5,6)	38 (15,3)	47 (18,4)
≥ 5	34 (10,5)	25 (7,6)	7 (9,5)	4 (5,6)	27 (10,8)	21 (8,2)

Studie / Merkmal	**Gesamtpopulation**		**Population D1 (IMDC-Risikoprofil 0)**		**Population D2 (IMDC-Risikoprofil 1 – 6)**	
	Cabozantinib + Nivolumab (N = 323)	**Sunitinib (N =328)**	**Cabozantinib + Nivolumab (N = 74)**	**Sunitinib (N = 72)**	**Cabozantinib + Nivolumab (N = 249)**	**Sunitinib (N = 256)**
Anzahl der Stellen mit mindestens einer Läsion (wie zum Datenschnitt 10.09.2020 erhoben) (n (%))*						
1	61 (18,9)	68 (20,7)	19 (25,7)	17 (23,6)	42 (16,9)	51 (19,9)
2	94 (29,1)	91 (27,7)	19 (25,7)	26 (36,1)	75 (30,1)	65 (25,4)
3	85 (26,3)	88 (26,8)	20 (27,0)	20 (27,8)	65 (26,1)	68 (26,6)
4	49 (15,2)	53 (16,2)	9 (12,2)	5 (6,9)	40 (16,1)	48 (18,8)
≥ 5	33 (10,2)	26 (7,9)	7 (9,5)	4 (5,6)	26 (10,4)	22 (8,6)

* Aufgrund einer Datenrevision haben sich die Patientenzahlen in manchen Kategorien zum zweiten Datenschnitt vom 10.09.2020 verändert. Für die Subgruppenanalysen im vorliegenden Dossier werden die Angaben des ersten Datenschnitts vom 30.03.2020 verwendet.

Abkürzungen: CRF: Case Report Form; dl: Deziliter; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; IRT: Interactive Response Technology; KPS: Karnofsky performance status; LDH: L-Lactatdehydrogenase; LLN: Lower limit of normal; PD-L1: Programmed death-ligand 1; ULN: Upper limit of normal.

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

CheckMate 9ER (CA2099ER) ist eine randomisierte, offene Phase III-Studie von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab (Arm A) versus Sunitinib (Arm C). Nach einer globalen Protokolländerung (Stand 18.12.2017) wurde die Rekrutierung in Arm B (Cabozantinib + Nivolumab + Ipilimumab) beendet. Die Studie wurde international an 125 Studienzentren in 18 Ländern durchgeführt. Es wurden 701 erwachsene Patienten mit zuvor unbehandeltem fortgeschrittenem oder metastasiertem Nierenzellkarzinom (RCC) eingeschlossen. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 auf eine Behandlung mit Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab oder Sunitinib randomisiert. Dabei erfolgte die Randomisierung bei Studieneintritt stratifiziert nach IMDC Risikoprofil (0 [günstiges Risikoprofil] vs. 1 – 2 [intermediäres Risikoprofil] vs. 3 – 6 [ungünstiges Risikoprofil]), PD-L1-Status (≥ 1 % vs. < 1 % oder unbestimmt) und Region (Vereinigte Staaten von Amerika/ Kanada/ West-Europa/ Nord-Europa vs. Rest der Welt). Die Randomisierung von Patienten mit günstigem Risiko nach IMDC war auf etwa 25 % beschränkt, um die typische Häufigkeit dieser Gruppe bei metastasiertem RCC abzubilden. Dadurch bildet die Studienpopulation sehr genau die zu behandelnde Zielpopulation im klinischen Alltag ab.

Ein offenes Studiendesign wurde gewählt, weil die unterschiedlichen Dosierungsschemata und die Verwendung sowohl von Infusionen als auch von oralen Medikamenten in den beiden Studienarmen eine Verblindung der Studie für Patienten, Behandler – und teilweise auch – Personen, die die Zielgrößen beurteilten, nicht praktikabel machten.

Insgesamt wurden 701 Patienten in der Studie randomisiert, davon 50 in den Behandlungsarm B (Nivolumab + Cabozantinib + Ipilimumab), der nicht weiter berücksichtigt wird. Die Randomisierung in die Arme A und C erfolgte im Verhältnis 1:1 stratifiziert nach IMDC Risikoprofil (0 [günstiges Risikoprofil] vs. 1 – 2 [intermediäres Risikoprofil] vs. 3 – 6 [ungünstiges Risikoprofil]), PD-L1-Status (≥ 1 % vs. < 1 % oder unbestimmt) und Region (Vereinigte Staaten von Amerika/ Kanada/ Westeuropa/ Nordeuropa vs. Rest der Welt). Dabei wurde die Anzahl der Patienten mit günstigem Risiko nach IMDC auf etwa 25 % begrenzt. In der ITT-Population wurden 323 Patienten dem Behandlungsarm A (Cabozantinib in

Kombination mit Nivolumab) und 328 Patienten dem Behandlungsarm C (Sunitinib) zugeordnet. Die Sicherheits-Population enthielt jeweils 320 Patienten in beiden Behandlungsarmen, die mindesten eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Zum Datenschnitt vom 10.09.2020 haben insgesamt 425 Patienten die Studie beendet, 176 im Cabozantinib + Nivolumab Arm und 249 im Sunitinib Arm. Der häufigste Grund für die Beendigung der Therapie war jeweils das Fortschreiten der Erkrankung (Behandlungsarm A 60,8 %, Behandlungsarm C 67,9 %). Bei 13,1 % im Behandlungsarm A und bei 11,2 % im Behandlungsarm C wird als Abbruchgrund eine Toxizität des Arzneimittels angegeben.

Während der Behandlungsphase erhalten die Patienten im Studienarm A unverblindet 240 mg Nivolumab, i.v., einmal alle zwei Wochen bis zum Fortschreiten der Krankheit oder bis zu einer unerträglichen Toxizität, jedoch mit einer maximalen Behandlungsdauer von zwei Jahren ab der ersten Dosis im ersten Zyklus. Cabozantinib wird als 40 mg Tabletten, peroral, einmal täglich verabreicht bis zum Fortschreiten der Krankheit oder bis zu einer unerträglichen Toxizität. Die Patienten im Studienarm C erhalten während der Behandlungsphase 50 mg Sunitinib, peroral, in sechswöchigen Zyklen einmal täglich vier Wochen lang mit nachfolgenden zwei Wochen Pause bis zum Fortschreiten der Krankheit oder bis zu einer unerträglichen Toxizität.

Während der Behandlung unterziehen sich die Patienten regelmäßigen Tumor- und Sicherheitsbeurteilungen. Die erste Tumorbeurteilung nach Studienbeginn erfolgt 12 Wochen (± 7 Tage) nach Randomisierung, danach alle 6 Wochen (± 7 Tage) bis Woche 60 und anschließend alle 12 Wochen (± 14 Tage) bis zur radiologischen Progression, welche durch den Prüfarzt nach den RECIST-Kriterien Version 1.1 beurteilt und durch das BICR bestätigt wird. In der Nachbeobachtungsphase werden die Patienten mindestens 100 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung beobachtet. Unerwünschte Ereignisse werden so lange nachverfolgt, bis die Toxizität abklingt, zum Ausgangswert zurückkehrt oder als irreversibel betrachtet wird.

Der primäre Endpunkt der Studie ist progressionsfreies Überleben (bewertet durch BICR anhand der RECIST-Kriterien, Version 1.1). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind Gesamtüberleben, Gesamtansprechrate (bewertet durch BICR anhand der RECIST-Kriterien, Version 1.1) und unerwünschte Ereignisse. Als explorativer Endpunkt wird in der CheckMate 9ER Studie gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FKSI-19-Fragebogens (validiert in der Indikation RCC) und anhand des EQ-5D-3L-Fragebogens erhoben.

Die erste Zwischenauswertung (Datenschnitt: 30.03.2020) ist als Zeitpunkt der finalen Analyse des progressionsfreien Überlebens präspezifiziert und es werden zu diesem Zeitpunkt 165 Todesfälle erwartet. Dieser Datenschnitt stellt für die Endpunkte Progressionsfreies Überleben und Gesamtansprechrate die finalen Ergebnisse dar. Die zweite Zwischenauswertung (Datenschnitt: 10.09.2020) ist vorgesehen für den Zeitpunkt, an dem 211 Todesfälle festgestellt werden. Für die Endpunkte progressionsfreies Überleben und Gesamtansprechrate werden Daten basieren auf dem finalen Datenschnitt zum 30.03.2020 und der Follow-up Analyse (Datenstand: 10.09.2020) berichtet. Die Daten zu Gesamtüberleben und unerwünschten

Ereignissen werden für beide Zwischenauswertung (Datenschnitte: 30.03.2020 und 10.09.2020) berichtet. Für die Endpunkte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (FKSI-19 und EQ-5D-3L) werden die Daten basieren auf den Datenschnitten vom 30.03.2020 und 10.09.2020 berichtet.

Tabelle 4-U: Anzahl der unter Behandlung stehenden Patienten in der CheckMate 9ER Studie

Datenschnitt	**Cabozantinib + Nivolumab N=323 n (%)**	**Sunitinib N=328 n (%)**	**Endpunkte, die für den Zeitpunkt betrachtet wurden**
Erste Zwischenanalyse 30.03.2020	178 (55,1)	92 (28,0)	PFS, ORR, FKSI-19, FKSI-DRS, EQ-5D-3L (finale Analyse) OS (Erste Zwischenanalyse) Verträglichkeit
Zweite Zwischenanalyse 10.09.2020	144 (44,6)	71 (21,6)	PFS, ORR, FKSI-19, FKSI-DRS, EQ-5D-3L (Follow-up Analyse) OS (Zweite Zwischenanalyse) Verträglichkeit
EQ-5D-3L: European Quality of Life 5 Dimensions-3 level questionnaire; FKSI: Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten, die noch unter Behandlung stehen; ORR: Gesamtansprechrate; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben.			

Tabelle 4-U zeigt, dass die Zahl der unter Behandlung stehenden Patienten zum Zeitpunkt der ersten Zwischenanalyse im Behandlungsarm bei 55,1 % und im Kontrollarm bei 28 % lag. Zum Zeitpunkt der zweiten Zwischenanalyse erhielten 44,6 % der Patienten im Behandlungsarm und 21,6 % im Kontrollarm die Studienmedikation.

Gemäß den vorliegenden Daten und den zu bestimmenden Zielgrößen, wurden die Methoden der statistischen Analysen adäquat gewählt. Die Analyse der primären Zielgröße (progressionsfreies Überleben [PFS]) erfolgte mittels Cox-Regression zur Berechnung der Hazard Ratio. Die primäre Zielgröße wurde mittels der Kaplan-Meier-Methode ermittelt. Analog zum Vorgehen bei der Randomisierung fand eine Stratifizierung nach IMDC Risikoprofil (0 vs. 1-2 vs. 3-6), geographische Region (Vereinigte Staaten von Amerika/Kanada/West-Europa/Nord-Europa vs. Rest der Welt) und PD-L1 Status (≥ 1 % vs. < 1 % oder unbestimmt) statt. Für die Analyse der sekundären Zielgrößen Gesamtüberleben (OS) und objektive Ansprechrate (ORR) wurde ebenfalls eine Cox-Regression zur Berechnung der Hazard Ratio durchgeführt und die Kaplan-Meier-Methode eingesetzt.

Vordefinierte Subgruppenanalysen wurden nach den folgenden Merkmalen durchgeführt: Alter, geographische Region, ethnische Zugehörigkeit, Ethnizität, Geschlecht, Karnofsky Performance Status (KPS), IMDC-Risikoprofil zu Studienbeginn (IRT), IMDC-Risikoprofil zu Studienbeginn (CRF), Zeit von der Erstdiagnose bis zur Randomisierung, LDH-Level zu Studienbeginn, Hämoglobin, Korrigiertes Kalzium, Absolute Neutrophilenzahl, Thrombozytenzahl, Alkalische Phosphatase zu Studienbeginn, Vorausgegangene

Nephrektomie, Vorausgegangene Strahlentherapie, PD-L1+Status basierend auf einem Grenzwert von 1 %, PD-L1+Status basierend auf einem Grenzwert von 5 %, PD-L1+Status basierend auf einem Grenzwert von 10 %, Sarkomatoide Merkmale, Stadium bei Erstdiagnose und Knochenmetastasen (siehe 4.2.5.5).

Charakterisierung der Studienpopulation

Der G-BA empfiehlt eine Aufteilung der Population in Abhängigkeit vom IMDC Risikoprofil nach Patienten mit günstiger Prognose (IMDC-Score 0) (D1) und Patienten mit intermediärer oder ungünstiger Prognose (IMDC-Score ≥ 1) (D2). Im vorliegenden Dossier werden die Analysen sowohl für die Gesamtpopulation als auch für die Teilpopulationen D1 und D2 dargestellt.

Demographische und Baseline-Charakteristika

Aufgrund der stratifizierten Randomisierung nach den Faktoren IMDC Risikoprofil (0 [günstiges Risikoprofil] vs. 1 – 2 [intermediäres Risikoprofil] vs. 3 – 6 [ungünstiges Risikoprofil]), PD-L1-Status (≥ 1 % vs. < 1 % oder unbestimmt) und Region (Vereinigte Staaten von Amerika/ Kanada/ West-Europa/ Nord-Europa vs. Rest der Welt) waren die Patientenanteile der einzelnen Kategorien in den Behandlungsarmen Cabozantinib + Nivolumab (n=323) und Sunitinib (n=328) der ITT-Population größtenteils ausgeglichen. Dies gilt sowohl für die Gesamtpopulation als auch für die Teilpopulationen D1 (Patienten mit günstigem IMDC-Risikoprofil) und D2 (Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil). Im Cabozantinib + Nivolumab Arm betrug der durch das IRT bestimmte Anteil der Patienten mit günstigem IMDC-Risikoprofil in der Gesamtpopulation 22,9 % und im Sunitinib Arm 22,0 %. In der Teilpopulation D2 lag die vom IRT bestimmte Verteilung der Patienten mit intermediärem / ungünstigem Risikoprofil im Cabozantinib + Nivolumab Arm bei 75,5 % / 24,5 % und im Sunitinib Arm bei 73,4 % / 26,6 %. In der Gesamtpopulation war die Zuordnung zum Karnofsky Performance Status 70 / 80 / 90 / 100 / nicht erfasst im Cabozantinib + Nivolumab Arm 4,3 % / 16,1 % / 34,1 % / 45,5 % / 0,0 % und im Sunitinib Arm 5,5 % / 20,4 % / 34,1 % / 39,3 % / 0,6 %. In der Teilpopulation D1 lagen die Anteile im Cabozantinib + Nivolumab Arm bei 0,0 % / 9,5 % / 32,4 % / 58,1 % / 0,0 % und im Sunitinib Arm bei 1,4 % / 16,7 % / 27,8 % / 52,8 % / 1,4 %. In der Teilpopulation D2 lagen die Anteile im Cabozantinib + Nivolumab Arm bei 5,6 % / 18,1 % / 34,5 % / 41,8 % / 0,0 % und im Sunitinib Arm bei 6,6 % / 21,5 % / 35,9 % / 35,5 % / 0,4 %.

Das mittlere Alter der Patienten betrug in der Gesamtpopulation in den Studienarmen Cabozantinib + Nivolumab / Sunitinib 61,4 / 60,4 Jahre, in Population D1 62,6 / 60,2 Jahre und in Population D2 61,1 / 60,4 Jahre. Der Anteil der Studienteilnehmer der Alterskategorie < 65 Jahre lag in der Gesamtpopulation in den Armen Cabozantinib + Nivolumab / Sunitinib bei 59,1 % / 64,0 %, in D1 bei 55,4 % / 66,7 % und in D2 bei 60,2 % / 63,3 %. Der Anteil männlicher Teilnehmer war ebenfalls sowohl für die Gesamtpopulation 77,1 % / 70,7 % als auch für die Teilpopulationen D1 75,7 % / 68,1 % und D2 77,5 % / 71,5 % in den Studienarmen Cabozantinib + Nivolumab / Sunitinib vergleichbar. Im Hinblick auf die ethnische Zugehörigkeit waren die Gruppen sowohl für die Gesamtpopulation als auch für die Teilpopulation D1 und D2 annähernd gleich. Am häufigsten wurden in den Behandlungsarmen

Cabozantinib + Nivolumab / Sunitinib weiße Patienten eingeschlossen (gesamt: 82,7 % / 81,1 %, D1: 87,8 % / 84,7 %, D2 81,1 % / 80,1 %).

In der Sicherheits-Population ließen sich ebenso keine relevanten Ungleichverteilungen zwischen den Studienarmen erkennen.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studienpopulation der CheckMate 9ER Studie deckt die für die Fragestellung relevanten Patientenpopulationen vollständig ab. In die Studie wurden überwiegend Patienten der ethnischen Gruppe „weiß“ (> 80 %) eingeschlossen. Zusätzlich wurde der Anteil der Patienten mit günstigem Risiko nach IMDC auf etwa 25 % beschränkt, um die typische Häufigkeit dieser Gruppe bei metastasiertem RCC abzubilden. Die Dosierung und der Behandlungsalgorithmus entsprachen in den betrachteten Studienarmen jeweils den Vorgaben der für Deutschland relevanten Fachinformation (Ipsen Pharma GmbH 2021; Pfizer Pharma GmbH 2020b).

Die präspezifizierten Ein- und Ausschlusskriterien, die Charakteristika der Interventionen sowie Studienpopulation in der CheckMate 9ER Studie sprechen für eine gute Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-9: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
CheckMate 9ER (CA2099ER) (NCT03141177)	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie CheckMate 9ER ist eine randomisierte, offene, aktivkontrollierte, multizentrische, Phase III-Studie mit parallelen Gruppen Cabozantinib + Nivolumab und Sunitinib. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach IMDC Risikoprofil (0 [günstiges Risikoprofil] vs. 1 – 2 [intermediäres Risikoprofil] vs. 3 – 6 [ungünstiges Risikoprofil]), PD-L1-Status (≥ 1 % vs. < 1 % oder unbestimmt) und Region (Vereinigte Staaten von Amerika/ Kanada/ Westeuropa/ Nordeuropa vs. Rest der Welt) im Verhältnis 1:1 zu Cabozantinib + Nivolumab oder Sunitinib. Dabei wurde die Anzahl der Patienten mit günstigem Risiko nach IMDC auf etwa 25 % begrenzt. Die Zuteilung in die Behandlungs- bzw. Kontrollgruppe erfolgte über ein Interactive Response Technology (IRT) System. Dadurch waren die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz sowie eine zufällige und verdeckte Gruppenzuteilung gewährleistet. Es wurde ein offenes Studiendesign gewählt, da die unterschiedliche Dosierungsschemata und die Verwendung sowohl von Infusionen als auch von oralen Medikamenten in den beiden Studienarmen eine Verblindung der Studie nicht praktikabel machten. Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte. Trotz des offenen Designs der Studie wird das Verzerrungspotenzial für die Studie CheckMate 9ER insgesamt als niedrig bewertet.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-10: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Mortalität**	**Morbidität**		**Gesundheitsbezogene Lebensqualität**				**Verträglichkeit**
	OS	**PFS**	**ORR**	**EQ 5D (VAS und Index)**	**FKSI-19**	**FKSI-15**	**FKSI-DRS**	**UE**
CheckMate 9ER (CA2099ER)	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
FKSI-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index – Disease Related Symptoms; FKSI: Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index; ORR: Gesamtansprechen; OS: Overall survival; PFS: Progression free survival; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala								

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

– Ergebnisse der ITT-Analyse
– Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
– dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
– bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
– bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
– entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
– Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
– Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,

2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,

5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher

Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

4.3.1.3.1.1 Gesamtüberleben (OS) – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-11: Operationalisierung von Gesamtüberleben (OS)

Studie	Operationalisierung
CheckMate 9ER (CA2099ER)	Das Gesamtüberleben (OS) ist definiert als Zeitpunkt ab der Randomisierung bis zum Versterben aufgrund jeglicher Ursache. Zensiert wurden alle Patienten, die die Studie beendet hatten und zum letzten Erhebungszeitpunkt (30.03.2020 bzw. 10.09.2020) noch gelebt hatten. Der Endpunkt Gesamtüberleben ist als sekundärer Wirksamkeitsendpunkt definiert. Zusätzlich zur finalen Analyse zum Zeitpunkt, wenn 254 Todesfälle festgestellt werden, sind zwei Zwischenauswertungen vorgesehen. Die erste Zwischenauswertung ist zum Zeitpunkt der finalen Analyse des PFS geplant und es werden zu diesem Zeitpunkt 165 Todesfälle erwartet. Die zweite Zwischenauswertung ist vorgesehen für den Zeitpunkt, an dem 211 Todesfälle festgestellt werden. Die erste Zwischenauswertung fand zum 30.03.2020 und die zweite zum 10.09.2020 statt. Zur Analyse des Gesamtüberlebens wurde ein stratifizierter Log Rank-Test in der ITT-Population und den Subpopulationen D1 (IMDC Risikoprofil 0) und D2 (IMDC Risikoprofil ≥ 1) durchgeführt. Hazard Ratios wurden mit einer Cox-Regression geschätzt mit der Behandlungsgruppe als Haupteffekt, stratifiziert nach IMDC Risikoprofil (0 vs. 1 - 2 vs. 3 - 6), geographischer Region (Vereinigte Staaten von Amerika/Kanada/West-Europa/Nord-Europa vs. Rest der Welt) und PD-L1 Status (≥ 1 % vs. < 1 % oder unbestimmt) bzw. nach PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 % vs. < 1 % oder unbestimmt) und Region (Vereinigte Staaten von Amerika/Kanada/West-Europa/Nord-Europa vs. Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für Subpopulation D1) bzw. nach IMDC-Prognose-Risiko-Score (1 – 2, 3 – 6), PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 % vs. < 1 % oder unbestimmt) und Region (Vereinigte Staaten von Amerika/Kanada/West-Europa/Nord-Europa vs. Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für Subpopulation D2). Zur Schätzung der medianen Dauer des Gesamtüberlebens wurde die Kaplan-Meier Methode angewendet. Die Ergebnisse werden mittels Hazard Ratios und zugehöriger p-Werte, Daten zum medianen Überleben und 95 % Konfidenzintervallen dargestellt. Subgruppenanalysen: die Ergebnisse der Gesamtüberlebensanalysen wurden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren anhand der Subgruppenanalysen untersucht. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen sind im Abschnitt 4.3.1.3.2 dargestellt.

Abkürzungen: IMDC: International Metastatic RCC Database Consortium; ITT: Intention to treat; OS: Gesamtüberleben; PD-L1: Programmed death-ligand 1; RCC: Nierenzellkarzinom.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-12: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CheckMate 9ER (CA2099ER)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Abkürzungen: ITT: Intention to treat.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Zwar handelt es sich bei der CheckMate 9ER-Studie um eine offene Studie, da der Endpunkt Gesamtüberleben jedoch anhand des objektiv feststellbaren Ereignisses Tod bewertet wurde, wird hier nicht von einer Beeinflussbarkeit der Ergebnisse durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit ausgegangen. Die Analyse des Endpunkts Gesamtüberleben erfolgte auf Basis der ITT-Population. Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte. Unter Betrachtung der endpunktspezifischen und endpunktübergreifenden Aspekte wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

In Tabelle 4-13 werden die Ergebnisse für das Gesamtüberleben ausführlich dargestellt, sowohl für die Gesamtpopulation als auch die Subpopulationen mit günstigem Risiko (Subpopulation D1), als auch intermediärem oder ungünstigem Risiko (Subpopulation D2).

Tabelle 4-13: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie/ Datenschnitt	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
CheckMate 9ER (CA2099ER)								
Gesamtpopulation								
Datenschnitt vom 10.09.2020								
ITT	323	86 (26,6)	n.e. [n.e.; n.e.]	328	116 (35,4)	29,47 [28,35; n.e.]	0,0034	0,66 [0,50; 0,87]

Studie/ Daten-schnitt	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereig-nisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereig-nisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
Datenschnitt vom 30.03.2020								
ITT	323	67 (20,7)	n.e. [n.e.; n.e.]	328	99 (30,2)	n.e. [22,60; n.e.]	0,0010	0,60 [0,44; 0,81]
Subpopulation D1								
Datenschnitt vom 10.09.2020								
ITT	74	15 (20,3)	n.e. [n.e.; n.e.]	72	15 (20,8)	n.e. [28,35; n.e.]	0,9280	0,97 [0,47; 1,98]
Datenschnitt vom 30.03.2020								
ITT	74	10 (13,5)	n.e. [n.e.; n.e.]	72	11 (15,3)	n.e. [22,60; n.e.]	0,7413	0,87 [0,37; 2,04]
Subpopulation D2								
Datenschnitt vom 10.09.2020								
ITT	249	71 (28,5)	n.e. [n.e.; n.e.]	256	101 (39,5)	29,47 [23,82; n.e.]	0,0017	0,62 [0,45; 0,84]
Datenschnitt vom 30.03.2020								
ITT	249	57 (22,9)	n.e. [n.e.; n.e.]	256	88 (34,4)	n.e. [19,68; n.e.]	0,0007	0,56 [0,40; 0,79]

[1]: Median und 95 % KI wurden mittels eines unstratifizierten Produkt-Limit-Schätzer-Überlebensmodell geschätzt.

[2]: Der P-Wert basiert auf einem stratifizierten Log-Rank-Test nach IMDC-Prognose-Risiko-Score (0, 1 – 2, 3 – 6), PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt) und Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für die Gesamtpopulation) bzw. nach PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt) und Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für Subpopulation D1) bzw. nach IMDC-Prognose-Risiko-Score (1 – 2, 3 –6), PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt) und Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für Subpopulation D2).

[3]: Die Hazard Ratio basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate), stratifiziert nach dem prognostischen IMDC-Risiko-Score (0, 1 – 2, 3 – 6), der PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 % versus < 1 %, unbestimmt) und der Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt), wie im IRT eingegeben (für die Gesamtpopulation) bzw. nach PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt) und Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für Subpopulation D1) bzw. nach IMDC-Prognose-Risiko-Score (1 – 2, 3 –6), PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt) und Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für Subpopulation D2) und war relativ zur Sunitinib-Gruppe mit < 1 zugunsten der Cabozantinib + Nivolumab-Gruppe.

Abkürzungen: IMDC: International Metastatic RCC Database Consortium; IRT: Interactive Response Technology; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl; n.e.: nicht erreicht. OS: Gesamtüberleben; PD-L1: Programmed death-ligand 1; RCC: Nierenzellkarzinom.

Die Analyse für das Gesamtüberleben wurde basierend auf den Datenschnitten vom 30. März 2020 und 10. September 2020 durchgeführt. Bei diesen wurden in der Gesamtpopulation im Cabozantinib + Nivolumab-Arm 67 (20,7 %) bzw. 86 (26,6 %) Todesfälle und im Sunitinib-

Arm 99 (30,2 %) bzw. 116 (35,4 %) Todesfälle verzeichnet. Die mediane Überlebensdauer lag im Cabozantinib + Nivolumab-Arm bei n.e. [n.e., n.e.] bzw. n.e. [n.e., n.e.] Monaten und im Sunitinib-Arm bei n.e. [22,60; n.e.] bzw. 29,47 [28,35; n. e] Monaten. Es ergab sich im Cabozantinib + Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine signifikante Reduktion des Risikos für Tod um 40 % (HR [95%-KI]: 0,60 [0,44; 0,81]) bzw. um 34 % (HR [95%-KI]: 0,66 [0,50; 0,87]). Abbildung 3 für den Datenschnitt vom 30. März 2020 und Abbildung 4 für den Datenschnitt vom 10. September 2020 stellen die Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben in der Gesamtpopulation dar.

Die Ergebnisse für die beiden Subpopulationen sind gleichgerichtet.

In Subpopulation D1 mit günstigem Risiko nach IMDC wurden im Cabozantinib + Nivolumab-Arm 10 (13,5 %) bzw. 15 (20,3 %) Todesfälle und im Sunitinib-Arm 11 (15,3 %) bzw. 15 (20,8 %) Todesfälle verzeichnet. Die mediane Überlebensdauer lag im Cabozantinib + Nivolumab-Arm bei beiden Datenschnitten bei n.e. [n.e., n.e.] Monaten und im Sunitinib-Arm bei n.e. [22,60; n.e.] bzw. n.e. [28,35; n.e.] Monaten. Es ergab sich im Cabozantinib + Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine numerische Reduktion des Risikos für Tod um 13 % (HR [95%-KI]: 0,87 [0,37; 2,04]) bzw. um 3 % (HR [95%-KI]: 0,97 [0,47; 1,98]). Abbildung 5 für den Datenschnitt vom 30. März 2020 und Abbildung 6 für den Datenschnitt vom 10. September 2020 stellen die Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben in Subpopulation D1 dar.

In Subpopulation D2 mit intermediärem oder ungünstigem Risiko nach IMDC wurden im Cabozantinib + Nivolumab-Arm 57 (22,9 %) bzw. 71 (28,5 %) Todesfälle und im Sunitinib-Arm 88 (34,4 %) bzw. 101 (39,5 %) Todesfälle verzeichnet. Die mediane Überlebensdauer lag im Cabozantinib + Nivolumab-Arm bei n.e. [n.e., n.e.] bzw. n.e. [n.e., n.e.] Monaten und im Sunitinib-Arm bei n.e. [19,68; n.e.] bzw. 29,47 [23,82; n.e] Monaten. Es ergab sich im Cabozantinib + Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine signifikante Reduktion des Risikos für Tod um 44 % (HR [95%-KI]: 0,56 [0,40; 0,79]) bzw. um 38 % (HR [95%-KI]: 0,62 [0,45; 0,84]). Abbildung 7 für den Datenschnitt vom 30. März 2020 und Abbildung 8 für den Datenschnitt vom 10. September 2020 stellen die Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben in Subpopulation D2 dar.

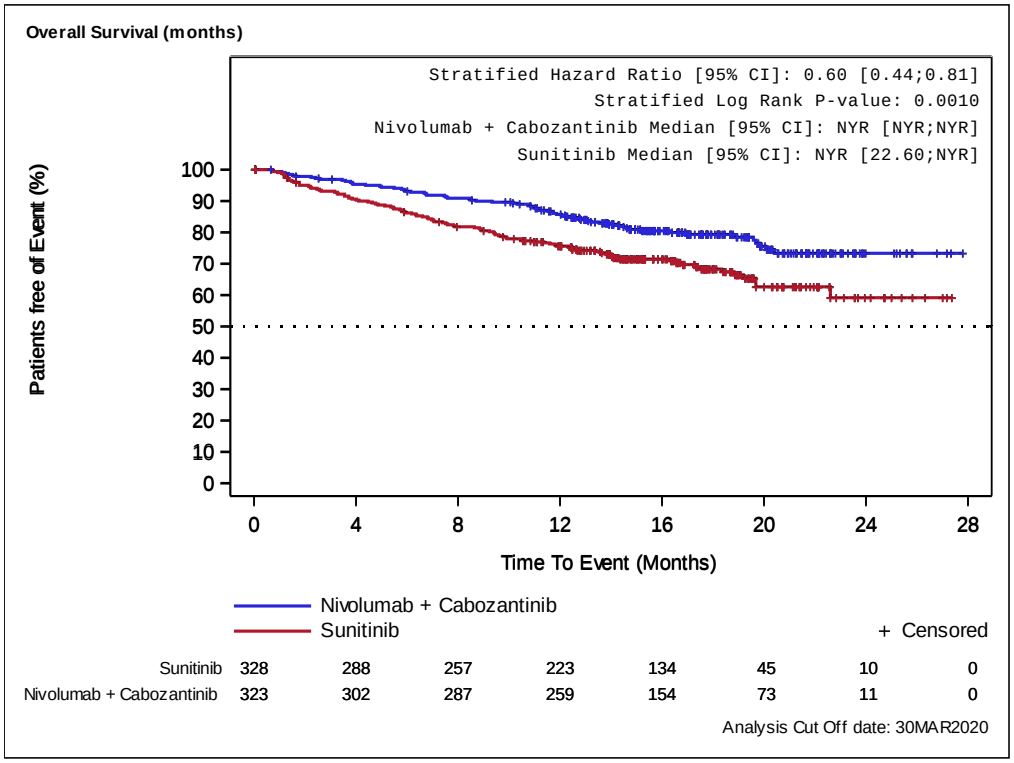


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Plot für Gesamtüberleben in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Gesamtpopulation

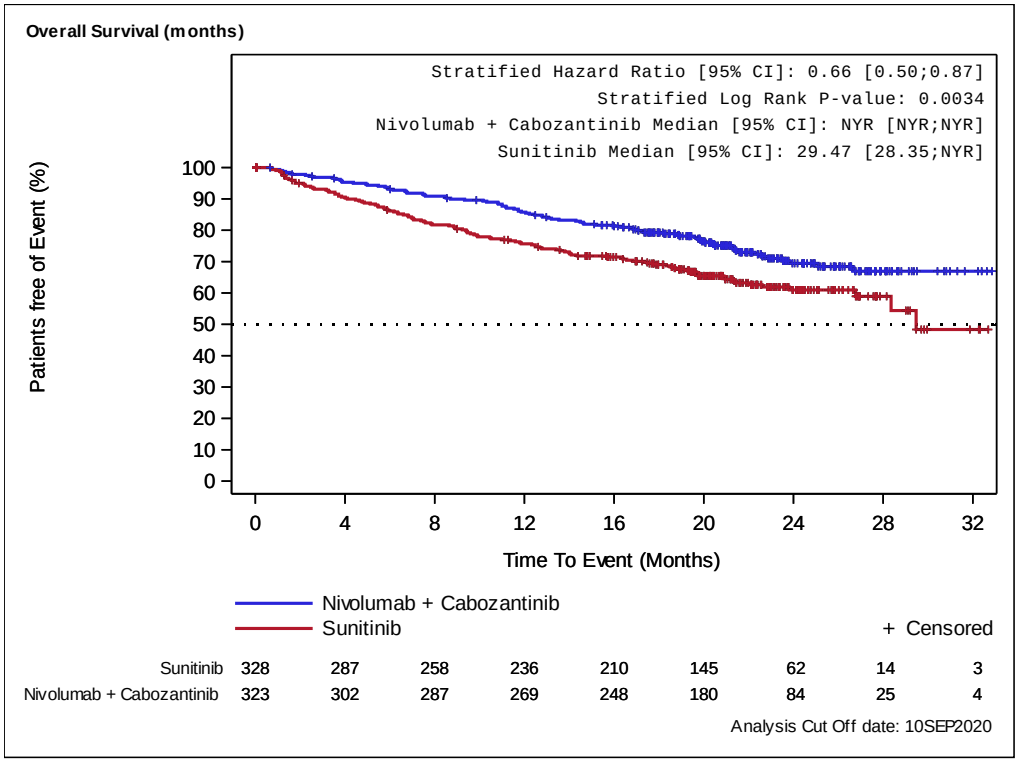


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Plot für Gesamtüberleben in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Gesamtpopulation

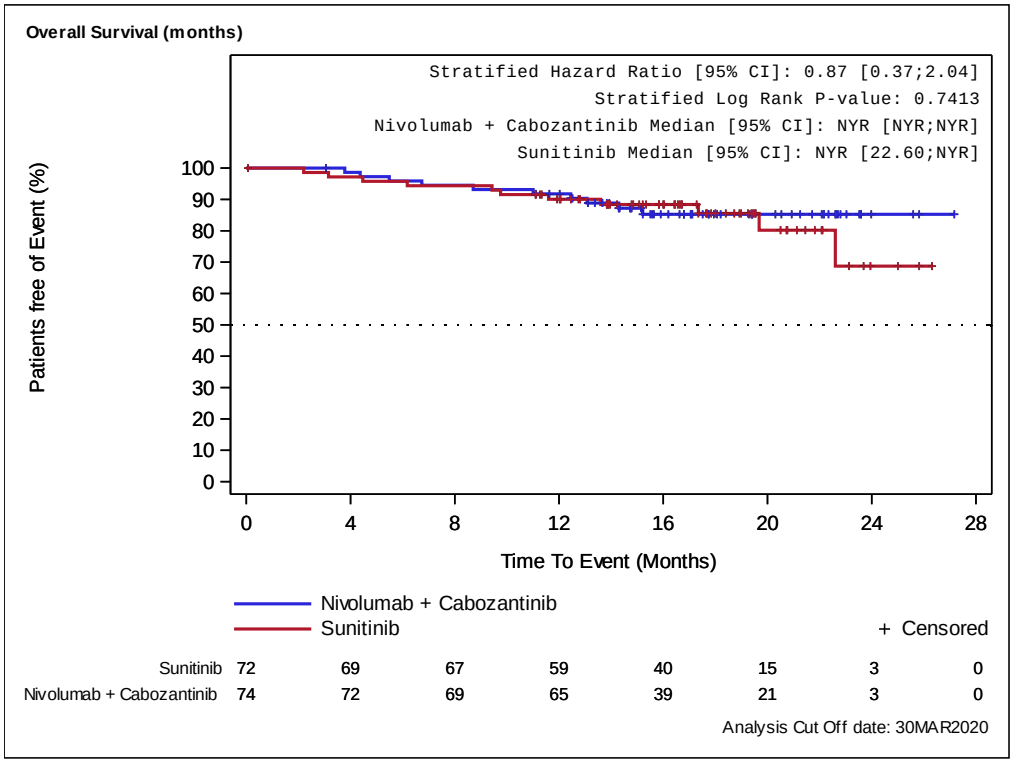


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Plot für Gesamtüberleben in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D1

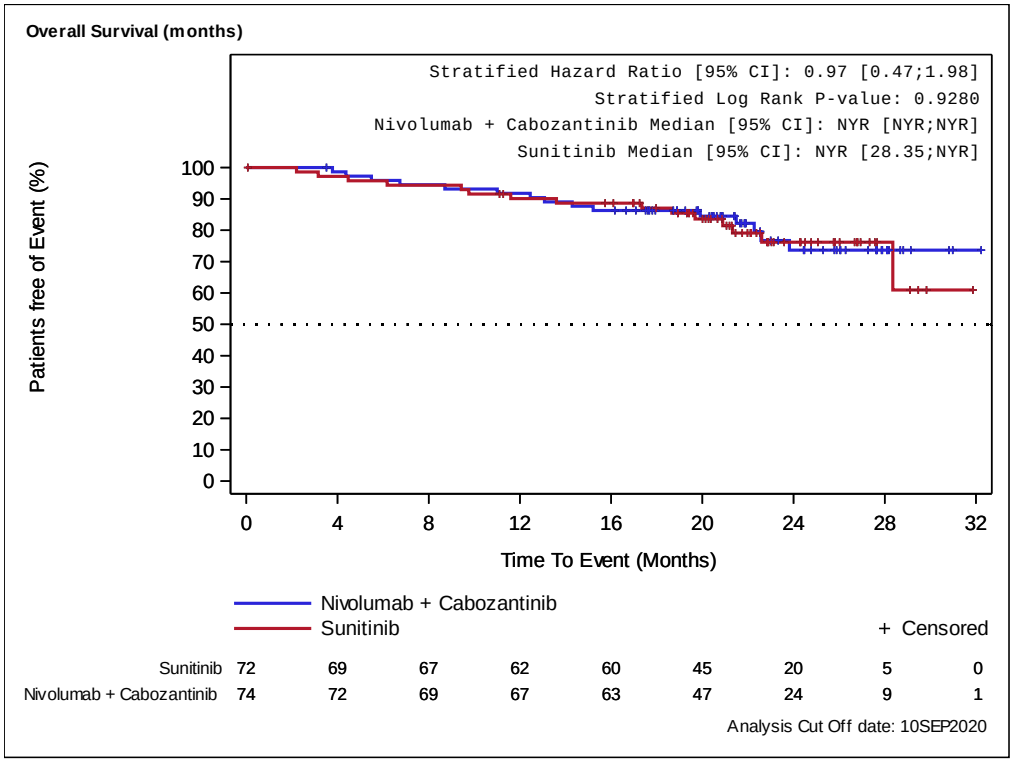


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Plot für Gesamtüberleben in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D1

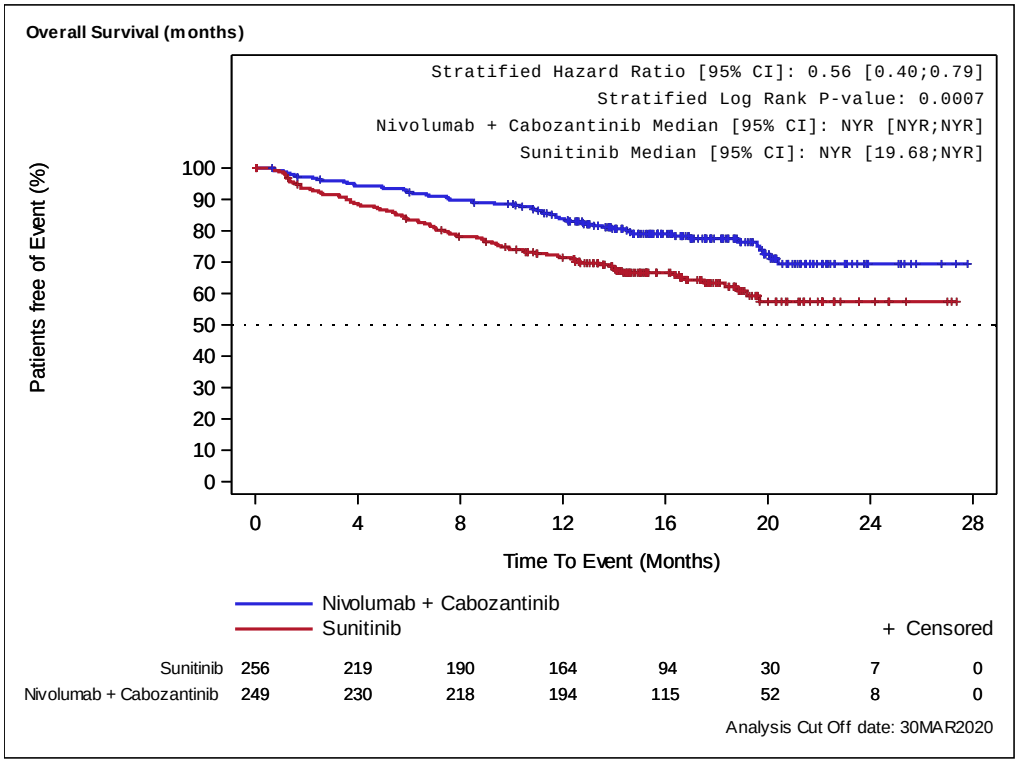


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Plot für Gesamtüberleben in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D2

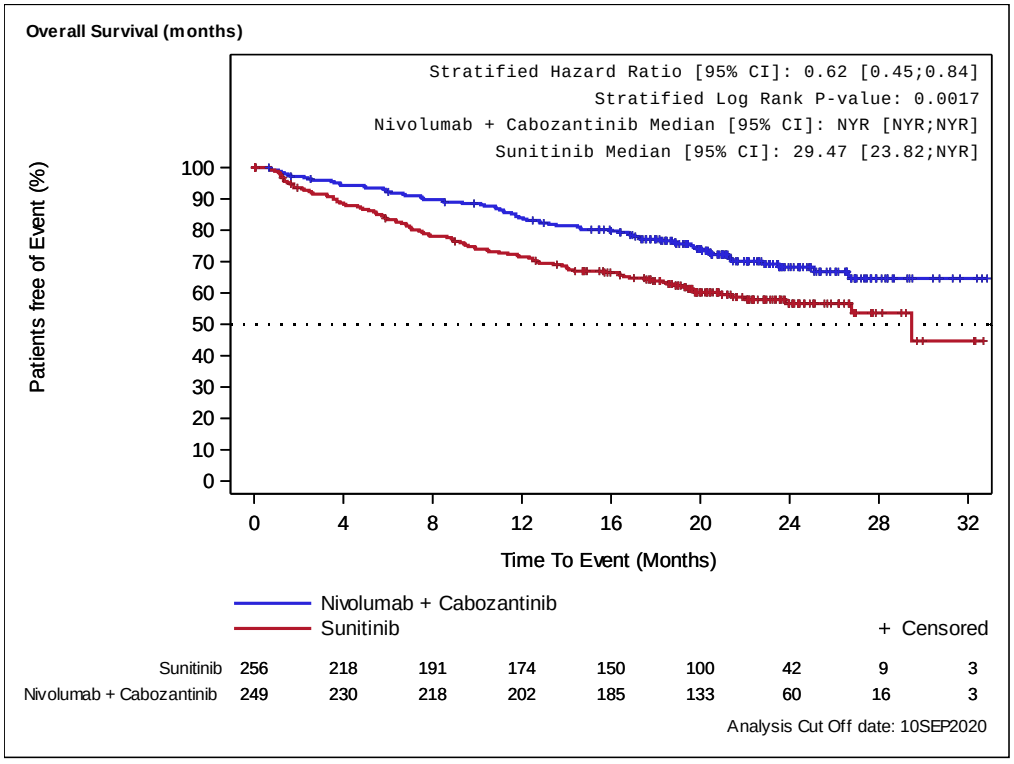


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Plot für Gesamtüberleben in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D2

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

In die Bewertung wurde nur die Studie CheckMate 9ER eingeschlossen. Daher wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

In der Studie waren vorwiegend weiße Patienten eingeschlossen und der Anteil der Patienten mit günstigem Risiko nach IMDC war auf etwa 25 % beschränkt, um die typische Häufigkeit dieser Gruppe bei metastasiertem RCC abzubilden. Damit stimmt die Studienpopulation mit der Patientenpopulation im klinischen Versorgungsalltag überein, wodurch eine Übertragbarkeit der Ergebnisse aus der Studie CheckMate 9ER auf den deutschen Versorgungskontext gegeben ist.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.2 Progressionsfreies Überleben (PFS) – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-14: Operationalisierung von progressionsfreiem Überleben (PFS)

Studie	Operationalisierung
CheckMate 9ER (CA2099ER)	Progressionsfreies Überleben (PFS) wurde als Zeit zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung und der Krankheitsprogression oder Tod durch jegliche Ursache (je nachdem, welches Ereignis zuerst auftrat) definiert. Patienten, die ohne berichtete Progression (und ohne Beginn einer nachfolgenden Krebstherapie) sterben, werden am Tag ihres Todes als progredient betrachtet. Patienten, die nicht progredient waren oder versterben, werden am Datum ihrer letzten auswertbaren Tumorbeurteilung, am oder vor Beginn einer nachfolgenden Krebstherapie, zensiert. Patienten, die keine Tumorbeurteilung während der Studie hatten und nicht verstarben, werden am Tag ihrer Randomisierung zensiert. Patienten, die eine Krebstherapie (einschließlich tumorgerichteter Strahlentherapie und tumorgerichteter Chirurgie) begonnen haben, ohne dass zuvor eine Progression berichtet wurde, werden am Datum ihrer letzten auswertbaren Tumorbeurteilung, am oder vor dem Beginn der ersten nachfolgenden Krebstherapie, zensiert. Die Progression wird in der CheckMate 9ER-Studie mithilfe bildgebender Verfahren gemäß der RECIST-Kriterien Version 1.1 (Eisenhauer et al. 2009) für den finalen

Studie	Operationalisierung
	Datenschnitt 30.03.2020 und den Follow-Up Datenschnitt 10.09.2020 durch das verblindete unabhängige zentrale Review (BICR) und durch die Prüfärzte beurteilt. Die RECIST-Kriterien wurden gemäß von der WHO entwickelten Kriterien definiert (Eisenhauer et al. 2009; Miller et al. 1981). Die Analyse des primären Endpunkts PFS wurde unter Verwendung eines stratifizierten Log Rank-Test mit einem zweiseitigen 0,05 Signifikanzniveau in der ITT-Population und den Subpopulationen D1 (IMDC Risikoprofil 0) und D2 (IMDC Risikoprofil ≥ 1) durchgeführt. Hazard Ratios wurden mit einer Cox-Regression geschätzt mit der Behandlungsgruppe als Haupteffekt, stratifiziert nach IMDC Risikoprofil (0 vs. 1 - 2 vs. 3 - 6), geographischer Region (Vereinigte Staaten von Amerika/Kanada/West-Europa/Nord-Europa vs. Rest der Welt) und PD-L1 Status (≥ 1 % vs. < 1 % oder unbestimmt) bzw. nach PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 % vs. < 1 % oder unbestimmt) und Region (Vereinigte Staaten von Amerika/Kanada/West-Europa/Nord-Europa vs. Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für Subpopulation D1) bzw. nach IMDC-Prognose-Risiko-Score (1 – 2, 3 – 6), PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 % vs. < 1 % oder unbestimmt) und Region (Vereinigte Staaten von Amerika/Kanada/West-Europa/Nord-Europa vs. Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für Subpopulation D2). Zur Schätzung der medianen Dauer des PFS wurde die Kaplan-Meier Methode angewendet. Die Ergebnisse werden mittels Hazard Ratios und zugehöriger p-Werte, Daten zum medianen Überleben und 95 % Konfidenzintervallen dargestellt. Sensitivitätsanalysen: Zusätzlich wurde die Gesamtansprechrate (ORR) ausgewertet. Die Gesamtansprechrate wurde wie folgt operationalisiert: Anteil der Patienten, die zum Zeitpunkt der Datenanalyse gemäß der Beurteilung des BICR bzw. des Prüfarztes mit den etablierten RECIST-Kriterien (Eisenhauer et al. 2009) ein komplettes Ansprechen oder ein partielles Ansprechen erreicht haben. Das komplette Ansprechen ist gemäß der RECIST-Kriterien Version 1.1 der vollständige Rückgang aller Läsionen, das Vorhandensein nicht-pathologischer Lymphknoten (< 10 mm short axis) und die Normalisierung des Tumormarker-Levels für Nicht-Zielläsionen (Eisenhauer et al. 2009). Unter dem partiellen Ansprechen versteht man eine mindestens 30 %ige Reduktion der Summe der einzelnen Tumordurchmesser der Zielläsionen im Vergleich zum Ausgangswert (Eisenhauer et al. 2009). Als bestes Gesamtansprechen eines Patienten versteht man gemäß RECIST-Kriterien Version 1.1 das beste Ansprechen vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Ende der Behandlung. Dazu werden sowohl komplettes Ansprechen, partielles Ansprechen, als auch das Erreichen einer stabilen Erkrankung und das Fortschreiten einer Erkrankung ab dem Zeitpunkt der Randomisierung erfasst. Das Ansprechen wird in der CheckMate 9ER-Studie mithilfe bildgebender Verfahren gemäß der RECIST-Kriterien Version 1.1 (Eisenhauer et al. 2009) für den finalen Datenschnitt 30.03.2020 und den Follow-Up Datenschnitt 10.09.2020 durch ein BICR beurteilt. Für den Endpunkt Gesamtansprechrate werden die beobachteten Häufigkeiten und Anteile berichtet. Als Effektschätzer für den Therapievergleich werden hier das Odds Ratio, das relative Risiko und die Risikodifferenz in der ITT-Population und den Subpopulationen D1 (IMDC Risikoprofil 0) und D2 (IMDC Risikoprofil ≥ 1) durchgeführt berichtet. Die Analysen beruhen auf einem stratifizierten generalisierten linearen Modell und sind stratifiziert nach IMDC Risikoprofil (0 vs. 1 - 2 vs. 3 - 6), geographischer Region (Vereinigte Staaten von Amerika/Kanada/West-Europa/Nord-Europa vs. Rest der Welt) und PD-L1 Status (≥ 1 % vs. < 1 % oder unbestimmt) bzw. nach PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 % vs. < 1 % oder unbestimmt) und Region (Vereinigte Staaten von Amerika/Kanada/West-Europa/Nord-Europa vs. Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für Subpopulation D1) bzw. nach IMDC-Prognose-Risiko-Score (1 – 2, 3 – 6), PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 % vs. < 1 % oder unbestimmt) und Region (Vereinigte Staaten von

Studie	Operationalisierung
	Amerika/Kanada/West-Europa/Nord-Europa vs. Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für Subpopulation D2). Subgruppenanalysen: die Ergebnisse der Analysen zu PFS wurden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren anhand der Subgruppenanalysen untersucht. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen sind im Abschnitt 4.3.1.3.2 dargestellt.
Abkürzungen: BICR: Verblindetes unabhängiges zentrales Review; IMDC: International Metastatic RCC Database Consortium; IRT: Interactive Response Technology; ITT: Intention to treat; ORR: Gesamtansprechrate; OS: Gesamtüberleben; PD-L1: Programmed death-ligand 1; PFS: Progressionsfreies Überleben; RECIST: Response evaluation criteria in solid tumors; RCC: Nierenzellkarzinom; WHO: World Health Organization.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-15: Bewertung des Verzerrungspotenzials für progressionsfreies Überleben und Gesamtansprechen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Progressionsfreies Überleben						
CheckMate 9ER (CA2099ER)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Gesamtansprechen						
CheckMate 9ER (CA2099ER)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Abkürzungen: ITT: Intention to treat.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Bewertungen des Tumoransprechens, auf denen der Endpunkt progressionsfreies Überleben beruht, wurde durch ein verblindetes unabhängiges zentrales Review (BICR) anhand einheitlicher und etablierter Kriterien (RECIST, Version 1.1) vorgenommen. Somit wurde eine Verblindung der Endpunkterheber gewährleistet. Alle Ergebnisse wurden berichtet und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte

Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte. Unter Betrachtung der endpunktspezifischen und endpunktübergreifenden Aspekte wird das Verzerrungspotential für beide Endpunkte als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-16: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie/ Daten-schnitt	**Cabozantinib + Nivolumab**			**Sunitinib**				
	N	**Ereig-nisse (%)**	**Median [1] [95 % KI] in Monaten**	**N**	**Ereig-nisse (%)**	**Median [1] [95 % KI] in Monaten**	**Logrank-p-Wert [2]**	**Hazard Ratio [95 % KI] [3]**
CheckMate 9ER (CA2099ER)								
Gesamtpopulation								
Datenschnitt vom 10.09.2020								
ITT	323	175 (54,2)	16,95 [12,58; 19,38]	328	206 (62,8)	8,31 [6,93; 9,69]	< 0,0001	0,52 [0,43; 0,64]
Datenschnitt vom 30.03.2020								
ITT	323	144 (44,6)	16,59 [12,45; 24,94]	328	191 (58,2)	8,31 [6,97; 9,69]	< 0,0001	0,51 [0,41; 0,64]
Subpopulation D1								
Datenschnitt vom 10.09.2020								
ITT	74	31 (41,9)	24,71 [13,08; n.e.]	72	37 (51,4)	12,81 [9,56; 18,46]	0,0441	0,61 [0,38; 0,99]
Datenschnitt vom 30.03.2020								
ITT	74	30 (40,5)	n.e. [12,75; n.e.]	72	35 (48,6)	12,81 [9,56; 16,99]	0,1116	0,67 [0,41; 1,10]
Subpopulation D2								
Datenschnitt vom 10.09.2020								
ITT	249	144 (57,8)	16,49 [11,10; 18,63]	256	169 (66,0)	7,03 [5,68; 8,67]	< 0,0001	0,51 [0,40; 0,64]
Datenschnitt vom 30.03.2020								
ITT	249	114 (45,8)	16,59 [11,17; 22,93]	256	156 (60,9)	7,06 [5,68; 8,90]	< 0,0001	0,48 [0,37; 0,61]

[1]: Median und 95 % KI wurden mittels eines unstratifizierten Produkt-Limit-Schätzer-Überlebensmodell geschätzt.

[2]: Der P-Wert basiert auf einem stratifizierten Log-Rank-Test nach IMDC-Prognose-Risiko-Score (0, 1 – 2, 3 – 6), PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt) und Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für die Gesamtpopulation) bzw. nach PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt) und Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) wie im

Studie/ Daten-schnitt	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib				
	N	Ereig-nisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereig-nisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	Logrank-p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
IRT eingegeben (für Subpopulation D1) bzw. nach IMDC-Prognose-Risiko-Score (1 – 2, 3 –6), PD-L1-Tumor-expression (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt) und Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für Subpopulation D2). [3]: Die Hazard Ratio basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate), stratifiziert nach dem prognostischen IMDC-Risiko-Score (0, 1 – 2, 3 – 6), der PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 % versus < 1 %, unbestimmt) und der Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt), wie im IRT eingegeben (für die Gesamtpopulation) bzw. nach PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt) und Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für Subpopulation D1) bzw. nach IMDC-Prognose-Risiko-Score (1 – 2, 3 –6), PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt) und Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für Subpopulation D2) und war relativ zur Sunitinib-Gruppe mit < 1 zugunsten der Cabozantinib + Nivolumab-Gruppe.								
Abkürzungen: IMDC: International Metastatic RCC Database Consortium; IRT: Interactive Response Technology; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl; n.e.: nicht erreicht. PD-L1: Programmed death-ligand 1; PFS: Progressionsfreies Überleben; RCC: Nierenzellkarzinom.								

Die Analyse für das progressionsfreie Überleben wurde basierend auf den Datenschnitten vom 30. März 2020 und 10. September 2020 durchgeführt. Bei diesen wurden in der Gesamtpopulation im Cabozantinib + Nivolumab-Arm 144 (44,6 %) bzw. 175 (54,2 %) Ereignisse und im Sunitinib-Arm 191 (58,2 %) bzw. 206 (62,8 %) Ereignisse verzeichnet. Die mediane Dauer lag im Cabozantinib + Nivolumab-Arm mit 16,59 [12,45; 24,94] bzw. 16,95 [12,58; 19,38] Monaten deutlich über der des Sunitinib-Arms mit 8,31 [6,97; 9,69] bzw. 8,31 [6,93; 9,69] Monaten. Es ergab sich im Cabozantinib + Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine signifikante Reduktion des Risikos für Progression oder Tod um 49 % (HR [95%-KI]: 0,51 [0,41; 0,64]) bzw. um 48 % (HR [95%-KI]: 0,52 [0,43; 0,64]). Abbildung 9 für den Datenschnitt vom 30. März 2020 und Abbildung 10 für den Datenschnitt vom 10. September 2020 stellen die Kaplan-Meier-Kurven für das progressionsfreie Überleben in der Gesamtpopulation dar.

Die Ergebnisse für die beiden Subpopulationen sind gleichgerichtet.

In Subpopulation D1 mit günstigem Risiko nach IMDC wurden im Cabozantinib + Nivolumab-Arm 30 (40,5 %) bzw. 31 (41,9 %) Ereignisse und im Sunitinib-Arm 35 (48,6 %) bzw. 37 (51,4 %) Ereignisse verzeichnet. Die mediane Dauer lag im Cabozantinib + Nivolumab-Arm mit n.e. [12,75; n.e.] bzw. 24,71 [13,08; n.e.] Monaten deutlich über der im Sunitinib-Arm mit 12,81 [9,56; 16,99] bzw. 12,81 [9,56; 18,46] Monaten. Es ergab sich im Cabozantinib + Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine Reduktion des Risikos für Progression oder Tod um 33 % (HR [95%-KI]: 0,67 [0,41; 1,10]) bzw. eine signifikante Reduktion um 39 % (HR [95%-KI]: 0,61 [0,38; 0,99]). Abbildung 11 für den Datenschnitt vom 30. März 2020 und Abbildung 12 für den Datenschnitt vom 10. September 2020 stellen die Kaplan-Meier-Kurven für das progressionsfreie Überleben in Subpopulation D1 dar.

In Subpopulation D2 mit intermediärem oder ungünstigem Risiko nach IMDC wurden im Cabozantinib + Nivolumab-Arm 114 (45,8 %) bzw. 144 (57,8 %) Ereignisse und im Sunitinib-Arm 156 (60,9 %) bzw. 169 (66,0 %) Ereignisse verzeichnet. Die mediane Dauer lag im Cabozantinib + Nivolumab-Arm mit 16,59 [11,17; 22,93] bzw. 16,49 [11,10; 18,63] Monaten deutlich über der im Sunitinib-Arm mit 7,06 [5,68; 8,90] bzw. 7,03 [5,68; 8,67] Monaten. Es ergab sich im Cabozantinib + Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine signifikante Reduktion des Risikos für Progression oder Tod um 52 % (HR [95%-KI]: 0,48 [0,37; 0,61]) bzw. um 49 % (HR [95%-KI]: 0,51 [0,40; 0,64]). Abbildung 13 für den Datenschnitt vom 30. März 2020 und Abbildung 14 für den Datenschnitt vom 10. September 2020 stellen die Kaplan-Meier-Kurven für das progressionsfreie Überleben in Subpopulation D2 dar.

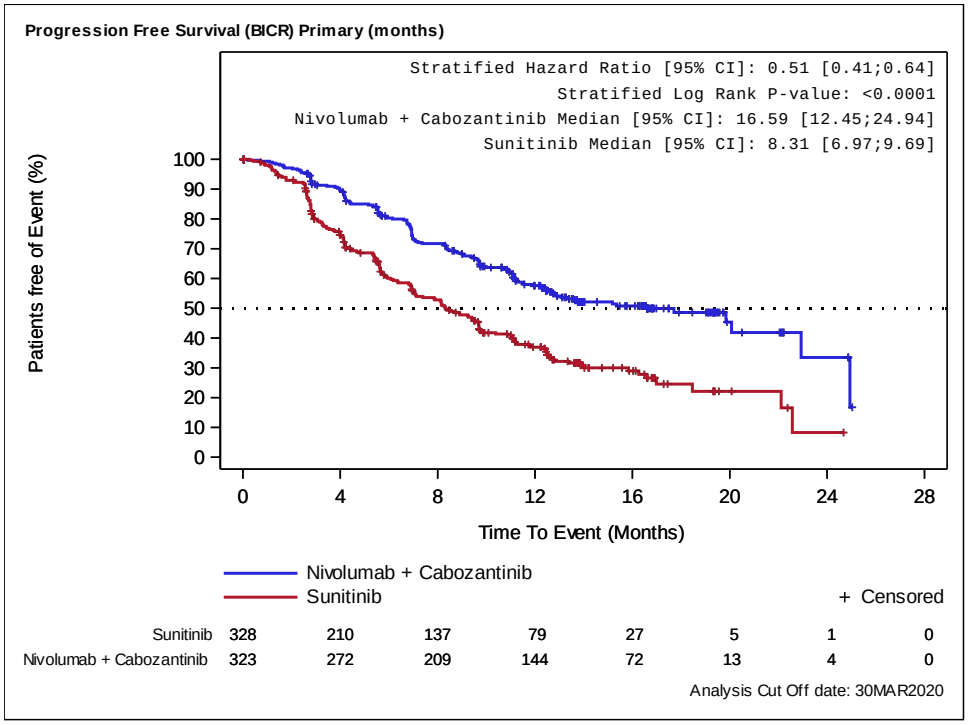


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Plot für progressionsfreies Überleben in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Gesamtpopulation

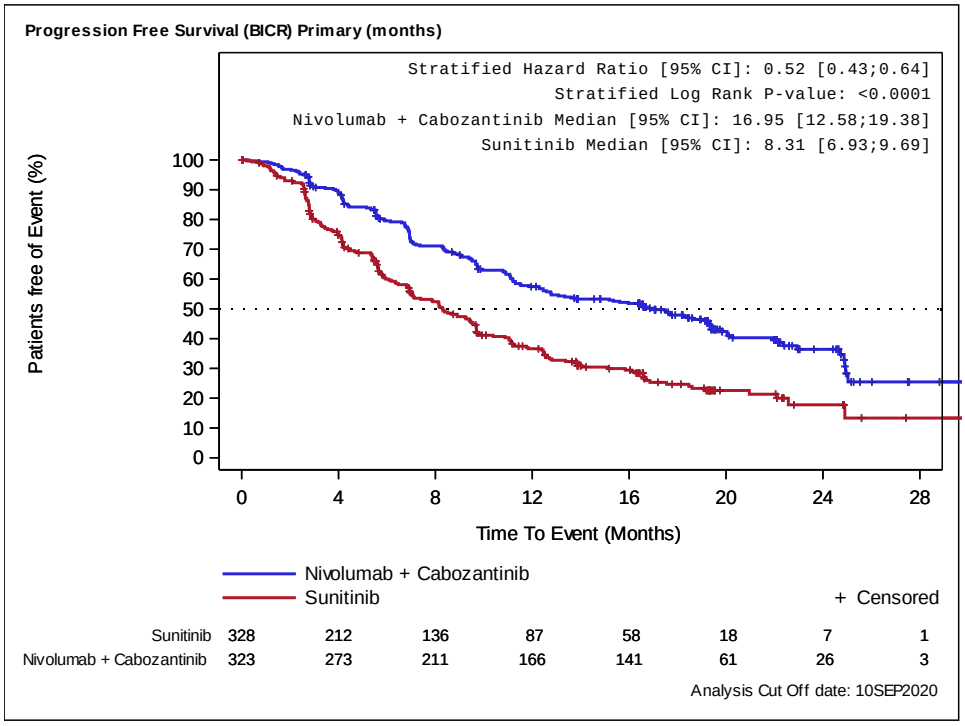


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Plot für progressionsfreies Überleben in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Gesamtpopulation

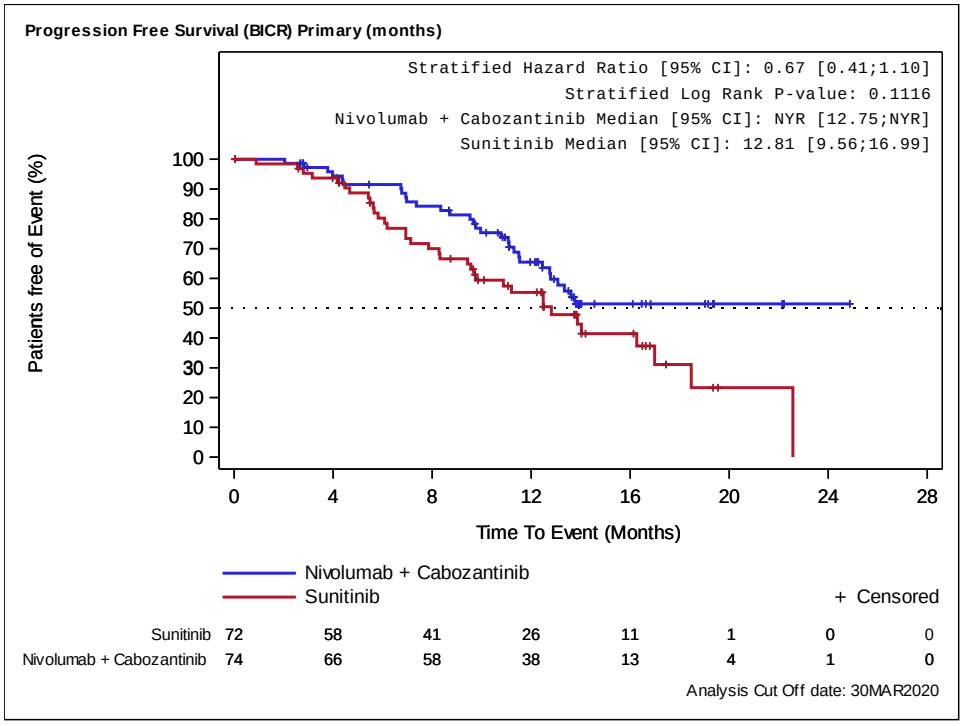


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Plot für progressionsfreies Überleben in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D1

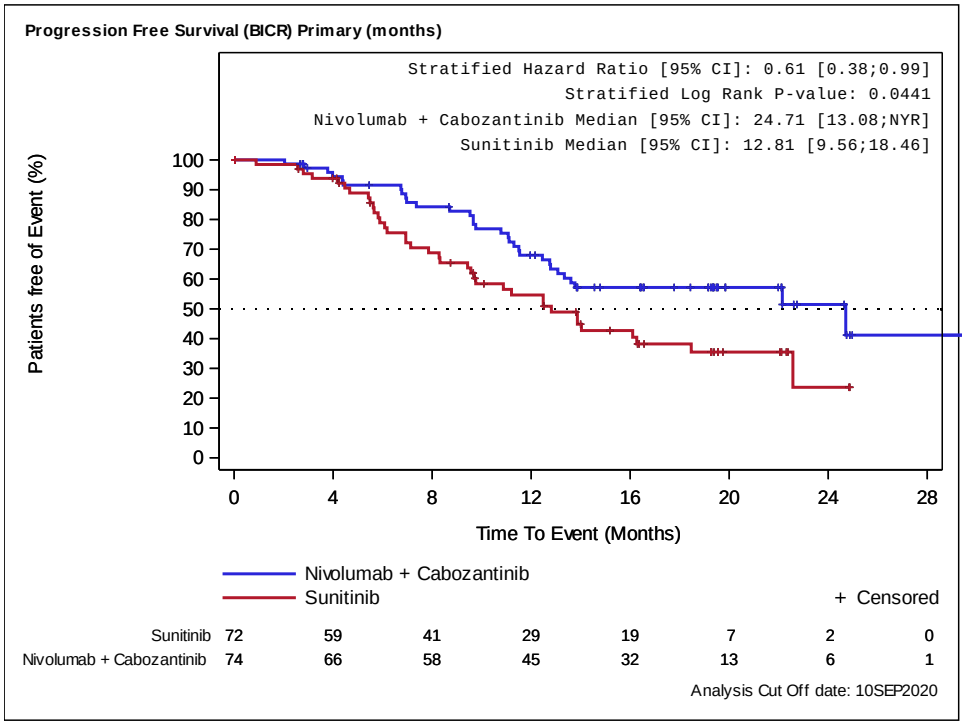


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Plot für progressionsfreies Überleben in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D1

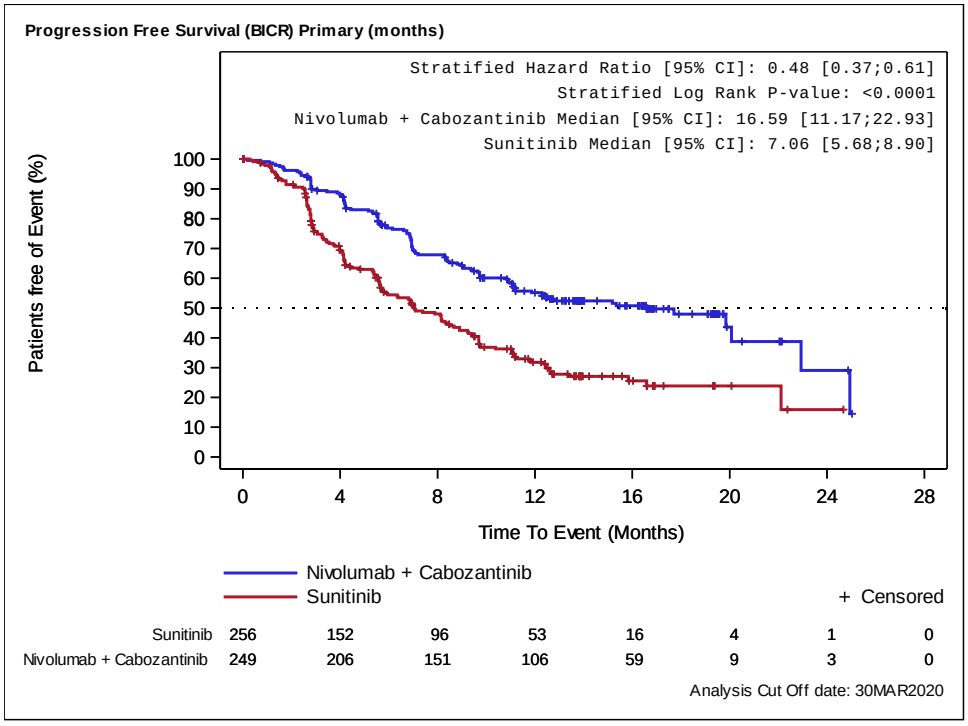


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Plot für progressionsfreies Überleben in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D2

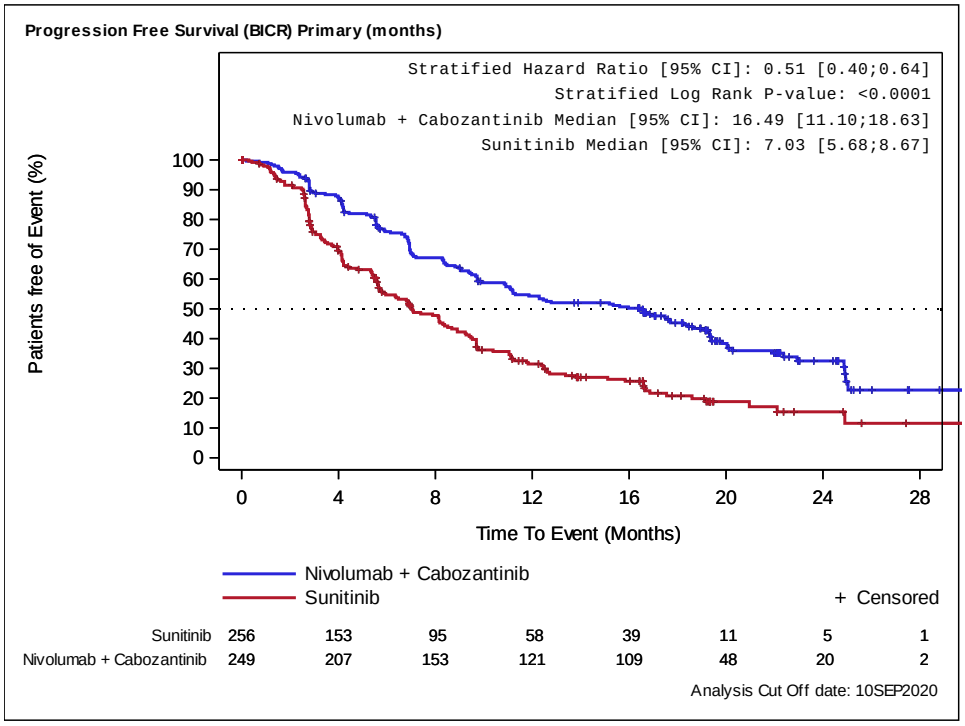


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Plot für progressionsfreies Überleben in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D2

Als Sensitivitätsanalyse wurde zusätzlich das Gesamtansprechen ausgewertet.

Tabelle 4-17: Ergebnisse für Gesamtansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: CheckMate 9ER (CA2099ER)		**Cabozantinib +Nivolumab (N = 323)**	**Sunitinib (N = 328)**	**Behandlungseffekt** **OR [95 %-KI][a]** **RR [95 %-KI][a]** **RD [95 %-KI][a]**
Gesamtpopulation				
Bewertet durch BICR gemäß RECIST 1.1, Datenschnitt 10.09.2020				
ITT-Population	N	323	328	
	Bestätigtes komplettes Ansprechen, n (%)	30 (9,3)	14 (4,3)	
	Bestätigtes partielles Ansprechen, n (%)	147 (45,5)	79 (24,1)	
	Stabile Erkrankung, n (%)	108 (33,4)	136 (41,5)	
	Fortschreitende Erkrankung, n (%)	20 (6,2)	45 (13,7)	
	Fehlend, n (%)	18 (5,6)	53 (16,2)	
	Nicht bewertbar, n (%)	0	1 (0,3)	

Studie: CheckMate 9ER (CA2099ER)		**Cabozantinib +Nivolumab (N = 323)**	**Sunitinib (N = 328)**	**Behandlungseffekt**
				OR [95 %-KI][a] **RR [95 %-KI][a]** **RD [95 %-KI][a]**
	Gesamtansprechrate n (%)	177 (54,8)	93 (28,4)	3,17 [2,27; 4,44] 1,87 [1,54; 2,27] 26,1 % [19,0 %; 33,1 %]
Bewertet durch BICR gemäß RECIST 1.1, Datenschnitt 30.03.2020				
ITT-Population	N	323	328	
	Bestätigtes komplettes Ansprechen, n (%)	26 (8,0)	15 (4,6)	
	Bestätigtes partielles Ansprechen, n (%)	154 (47,7)	74 (22,6)	
	Stabile Erkrankung, n (%)	104 (32,2)	138 (42,1)	
	Fortschreitende Erkrankung, n (%)	18 (5,6)	45 (13,7)	
	Fehlend, n (%)	21 (6,5)	55 (16,8)	
	Nicht bewertbar, n (%)	0	1 (0,3)	
	Gesamtansprechrate, n (%)	180 (55,7)	89 (27,1)	3,52 [2,51; 4,95] 1,99 [1,63; 2,42] 28,2 % [21,2 %; 35,2 %]
Subpopulation D1				
Bewertet durch BICR gemäß RECIST 1.1, Datenschnitt 10.09.2020				
ITT-Population	**Gesamtansprechrate n (%)**	49 (66,2)	32 (44,4)	2,41 [1,24; 4,71] 1,53 [1,12; 2,07] 21,9 % [6,2 %; 37,6 %]
Bewertet durch BICR gemäß RECIST 1.1, Datenschnitt 30.03.2020				
ITT-Population	**Gesamtansprechrate n (%)**	50 (67,6)	30 (41,7)	2,86 [1,46; 5,62] 1,67 [1,22; 2,29] 26,0 % [10,5 %; 41,6 %]
Subpopulation D2				
Bewertet durch BICR gemäß RECIST 1.1, Datenschnitt 10.09.2020				
ITT-Population	**Gesamtansprechrate n (%)**	128 (51,4)	61 (23,8)	3,48 [2,36; 5,13] 2,11 [1,64; 2,70] 27,2 % [19,2 %; 35,1 %]
Bewertet durch BICR gemäß RECIST 1.1, Datenschnitt 30.03.2020				
ITT-Population	**Gesamtansprechrate n (%)**	130 (52,2)	59 (23,0)	3,78 [2,55; 5,59] 2,20 [1,71; 2,83] 28,8 % [21,0 %; 36,7 %]
a: Die Analysen beruhen auf einem stratifizierten generalisierten linearen Modell bzw. der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode für OR, RR und RD. Die Analysen sind stratifiziert nach dem prognostischen IMDC-Risiko-Score (0, 1 – 2, 3 – 6), der PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 % versus < 1 %, unbestimmt) und der Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt), wie im IRT eingegeben (für die Gesamtpopulation) bzw. nach PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt) und Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für Subpopulation D1) bzw. nach IMDC-Prognose-Risiko-Score (1 – 2, 3 –6), PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt) und Region				

Studie: CheckMate 9ER (CA2099ER)	Cabozantinib +Nivolumab (N = 323)	Sunitinib (N = 328)	Behandlungseffekt OR [95 %-KI][a] RR [95 %-KI][a] RD [95 %-KI][a]
(USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für Subpopulation D2) und waren relativ zur Sunitinib-Gruppe. Abkürzungen: BICR: Verblindetes unabhängiges zentrales Review; IMDC: International Metastatic RCC Database Consortium; IRT: Interactive Response Technology; ITT-Population: Intention-to-treat-Population (bestehend aus allen randomisierten Patienten); KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit einem speziellen Merkmal; OR: Odds Ratio; PD-L1: Programmed death-ligand 1; RECIST: Response evaluation criteria in solid tumors; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz; RCC: Nierenzellkarzinom.			

Die Analyse für das Gesamtansprechen wurde basierend auf den Datenschnitten vom 30. März 2020 und 10. September 2020 durchgeführt. Für die Gesamtpopulation wurden im Cabozantinib + Nivolumab-Arm bei 180 (55,7 %) bzw. 177 (54,4 %) Personen ein Gesamtansprechen (bestätigtes komplettes oder bestätigtes partielles Ansprechen) und im Sunitinib-Arm bei 89 (27,1 %) bzw. 93 (28,4 %) Personen verzeichnet. Es ergab sich im Cabozantinib + Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine signifikante Steigerung des Gesamtansprechens (Datenschnitt 30.03.2020: RR [95%-KI]: 1,99 [1,63; 2,42]; Datenschnitt 10.09.2020: RR [95%-KI]: 1,87 [1,54; 2,27]).

Die Ergebnisse für die beiden Subpopulationen sind gleichgerichtet.

In Subpopulation D1 mit günstigem Risiko nach IMDC wurden im Cabozantinib + Nivolumab-Arm bei 50 (67,6 %) bzw. 49 (66,2 %) Personen ein Gesamtansprechen (bestätigtes komplettes oder bestätigtes partielles Ansprechen) und im Sunitinib-Arm bei 30 (41,7 %) bzw. 32 (44,4 %) Personen verzeichnet. Es ergab sich im Cabozantinib + Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine signifikante Steigerung des Gesamtansprechens (Datenschnitt 30.03.2020: RR [95%-KI]: 1,67 [1,22; 2,29]; Datenschnitt 10.09.2020: RR [95%-KI]: 1,53 [1,12; 2,07]).

In Subpopulation D2 mit intermediärem oder ungünstigem Risiko nach IMDC wurden im Cabozantinib + Nivolumab-Arm bei 130 (52,2 %) bzw. 128 (51,4 %) Personen ein Gesamtansprechen (bestätigtes komplettes oder bestätigtes partielles Ansprechen) und im Sunitinib-Arm bei 59 (23,0 %) bzw. 61 (23,8 %) Personen verzeichnet. Es ergab sich im Cabozantinib + Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine signifikante Steigerung des Gesamtansprechens (Datenschnitt 30.03.2020: RR [95%-KI]: 2,20 [1,71; 2,83]; Datenschnitt 10.09.2020: RR [95%-KI]: 2,11 [1,64; 2,70]).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum

einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

In die Bewertung wurde nur die Studie CheckMate 9ER eingeschlossen. Daher wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

In der Studie waren vorwiegend weiße Patienten eingeschlossen und der Anteil der Patienten mit günstigem Risiko nach IMDC war auf etwa 25 % beschränkt, um die typische Häufigkeit dieser Gruppe bei metastasiertem RCC abzubilden. Damit stimmt die Studienpopulation mit der Patientenpopulation im klinischen Versorgungsalltag überein, wodurch eine Übertragbarkeit der Ergebnisse aus der Studie CheckMate 9ER auf den deutschen Versorgungskontext gegeben ist.

4.3.1.3.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität - EQ-5D-3L und EQ-5D VAS – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-18: Operationalisierung von gesundheitsbezogene Lebensqualität EQ-5D-3L und EQ-5D VAS

Studie	Operationalisierung
CheckMate 9ER (CA2099ER)	Der EQ-5D ist ein von der internationalen Forschungsgruppe (International research group European Quality of Life, EuroQoL) entwickeltes verlässliches und validiertes Messinstrument (Boer et al. 2004) für die selbstberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität. Er besteht aus einem deskriptiven Teil (EQ-5D-3L) und einer visuellen Analogskala (EQ-5D VAS). Die Erhebung findet jeweils am ersten Tag jedes Zyklus in den beiden Behandlungsarmen Cabozantinib + Nivolumab (alle zwei Wochen) und Sunitinib (alle sechs Wochen) statt. Der deskriptive Teil EQ-5D-3L beschreibt die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Erwachsenen auf fünf Dimensionen (Mobilität, Selbstversorgung, allgemeine Aktivitäten, Schmerz/körperliche Beschwerden, Angst/Depression) anhand von drei Antwortlevel pro Dimension (keine Probleme, mäßige Probleme, extreme Probleme). Die Antworten in den drei Dimensionen werden anschließend in einen Index (Nutzwert) umgerechnet. Die EQ-5D VAS erlaubt den Patienten ihre eigene Lebensqualität im Wertebereich von 0 (schlechtestes annehmbares Befinden) bis 100 (bestes annehmbares Befinden) anzukreuzen. In der CheckMate 9ER-Studie ist der Fragebogen EQ-5D-3L und die EQ-5D VAS als explorativer Endpunkt präspezifiziert. Die Analysen werden unter randomisierten Patienten, die eine Bewertung zu Studienbeginn und mindestens eine Bewertung nach Studienbeginn haben, sowohl in der Gesamtpopulation als auch in den Subpopulationen D1 (IMDC Risikoprofil 0) und D2 (IMDC Risikoprofil ≥ 1) durchgeführt. Zu allen Erhebungszeitpunkten werden Rücklaufquoten dargestellt. Zur Darstellung der Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird ein gemischtes Modell für wiederholte Messungen (MMRM) verwendet. Dieses berücksichtigt alle Beobachtungszeitpunkte, für die Daten zu beiden Behandlungsgruppen verfügbar sind und mit mindestens 10 Personen im jeweiligen Arm. Die Ergebnisse werden als Unterschied in den LS-Means (least square means) zwischen den Behandlungsgruppen sowie standardisierten mittleren Differenzen (Hedges' g) mit den zugehörigen 95 % Konfidenzintervallen dargestellt. Hedges' g wird wie folgt berechnet: (Mittlere Änderung unter Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab minus mittlere Änderung unter Komparator) geteilt durch die ge-

Studie	Operationalisierung
	poolte Standardabweichung (SD) und alles mit dem Korrekturfaktor f = 1-[3/(4 × (N_Cabozantinib + N_Komparator – 2) – 1)] multipliziert. Je nach Effektrichtung wird eine Irrelevanz-Schwelle von 0,2 bzw. −0,2 für das 95 % Konfidenzintervall von Hedges' g (Standardisierte mittlere Differenzen, SMD) verwendet, um die Relevanz einer statistisch signifikanten mittleren Differenz zu beurteilen. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als „klein" angesehen werden kann (IQWiG 2020a). Die Auswertung erfolgt zum Datenschnitt 30.03.2020 und zum Datenschnitt 10.09.2020. Subgruppenanalysen: die Ergebnisse der Analysen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität EQ-5D-3L und EQ-5D VAS wurden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren anhand der Subgruppenanalysen untersucht. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen sind im Abschnitt 4.3.1.3.2 dargestellt.
Abkürzungen: EQ-5D-3L: European Quality of Life 5 Dimensions-3 level questionaire; EuroQoL: International research group European Quality of Life; IMDC: International Metastatic RCC Database Consortium; LS-Means: Least square means; MMRM: gemischtes Modell für wiederholte Messungen; RCC: Nierenzellkarzinom; SD: Standardabweichung; SMD: Standardisierte mittlere Differenzen; VAS: Visual Analogue Scale.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gesundheitsbezogene Lebensqualität EQ-5D-3L und EQ-5D VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
EQ-5D-3L						
CheckMate 9ER (CA2099ER)	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch
EQ-5D VAS						
CheckMate 9ER (CA2099ER)	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch
Abkürzungen: EQ-5D-3L: European Quality of Life 5 Dimensions-3 level questionnaire; ITT: Intention to treat; VAS: Visual Analogue Scale.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der CheckMate 9ER-Studie handelt es sich um eine offene Studie, in der die Patienten und die Prüfärzte bezüglich der Gruppenzuteilung nicht verblindet waren. In die Analyse gingen alle Studienteilnehmer ein, die eine Bewertung zu Studienbeginn und mindestens eine Bewertung nach Studienbeginn hatten. Die Auswertung wurde basierend auf der PRO-ITT Population durchgeführt. Diese beinhaltet 300 Patienten im Cabozantinib + Nivolumab Arm und 286 Patienten im Sunitinib Arm. Dadurch war das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Die Behandlungszyklen in den beiden Studienarmen dauern unterschiedlich lang, zwei Wochen im Cabozantinib + Nivolumab Arm und sechs Wochen im Sunitinib Arm. Die Erhebung fand in beiden Behandlungsarmen jeweils am ersten Tag des jeweiligen Zyklus statt. Während die Behandlung mit Cabozantinib täglich erfolgt, wird Nivolumab in zwei-wöchigen Zyklen und Sunitinib nach dem 4/2-Schema (tägliche Gabe über vier Wochen, danach zwei Wochen Behandlungspause) gegeben. Dadurch ergeben sich unterschiedliche Erhebungszeitpunkte mit unterschiedlichen Belastungen der Patienten, wodurch die Ergebnisse zugunsten von Sunitinib verzerrt sind. Unter Betrachtung der endpunktspezifischen und endpunktübergreifenden Aspekte wird das Verzerrungspotential als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die Rücklaufquoten sind in Tabelle 4-161 dargestellt. Im Cabozantinib + Nivolumab-Arm übersteigen sie bis ca. Woche 30 einen Wert von 70 %, während dies für Sunitinib nur bis Woche 13 der Fall ist.

Tabelle 4-20: Ergebnisse für die mittlere Veränderung des EQ-5D-3L und EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: CheckMate 9ER Endpunkt	**Cabozantinib + Nivolumab**		**Sunitinib**		**Behandlungseffekt**	
	N MW (SD) zu Studienbeginn	**N LS-MW (SE) zum Auswertungszeitpunkt**	**N MW (SD) zu Studienbeginn**	**N LS-MW (SE) zum Auswertungszeitpunkt**	**Unterschied LS-MW [95 %-KI]**	**Unterschied Hedges's g [95 %-KI]**
Gesamtpopulation						
Datenschnitt vom 10.09.2020						
EQ-5D-3L	298 0,79 (0,25)	298 −0,01 (0,01)	286 0,74 (0,29)	286 −0,05 (0,01)	0,04 [0,02; 0,06]	0,29 [0,12; 0,45]
EQ-5D VAS	298 74,82 (21,77)	298 2,62 (0,61)	285 76,33 (20,91)	285 −0,36 (0,73)	2,98 [1,37; 4,59]	0,26 [0,10; 0,43]
Datenschnitt vom 30.03.2020						
EQ-5D-3L	298 0,78 (0,25)	298 −0,01 (0,01)	286 0,74 (0,29)	286 −0,05 (0,01)	0,04 [0,02; 0,07]	0,29 [0,12; 0,45]
EQ-5D VAS	298 74,83 (21,79)	298 2,48 (0,63)	285 76,33 (20,91)	285 −0,56 (0,74)	3,04 [1,37; 4,71]	0,26 [0,10; 0,42]
Subpopulation D1						
Datenschnitt vom 10.09.2020						
EQ-5D-3L	71 0,83 (0,20)	71 −0,03 (0,01)	68 0,79 (0,29)	68 −0,07 (0,02)	0,04 [0,00; 0,07]	0,33 [−0,01; 0,66]
EQ-5D VAS	71 77,82 (17,62)	71 −0,85 (1,03)	68 79,72 (18,21)	68 −1,42 (1,16)	0,57 [−2,10; 3,23]	0,06 [−0,27; 0,40]
Datenschnitt vom 30.03.2020						
EQ-5D-3L	71 0,83 (0,20)	71 −0,03 (0,01)	68 0,79 (0,29)	68 −0,08 (0,02)	0,04 [0,01; 0,08]	0,34 [0,01; 0,68]
EQ-5D VAS	71 77,96 (17,76)	71 −1,02 (1,10)	68 79,72 (18,21)	68 −1,62 (1,21)	0,61 [−2,20; 3,41]	0,06 [−0,27; 0,40]

Studie: CheckMate 9ER **Endpunkt**	**Cabozantinib + Nivolumab**		**Sunitinib**		**Behandlungseffekt**	
	N **MW (SD) zu Studienbeginn**	**N** **LS-MW (SE) zum Auswertungszeitpunkt**	**N** **MW (SD) zu Studienbeginn**	**N** **LS-MW (SE) zum Auswertungszeitpunkt**	**Unterschied LS-MW [95 %-KI]**	**Unterschied Hedges's g [95 %-KI]**
Subpopulation D2						
Datenschnitt vom 10.09.2020						
EQ-5D-3L	227 0,77 (0,26)	227 0,00 (0,01)	218 0,72 (0,29)	218 −0,04 (0,01)	0,05 [0,02; 0,07]	0,28 [0,09; 0,47]
EQ-5D VAS	227 73,88 (22,87)	227 3,70 (0,76)	217 75,26 (21,61)	217 −0,27 (0,92)	3,97 [2,00; 5,94]	0,32 [0,13; 0,51]
Datenschnitt vom 30.03.2020						
EQ-5D-3L	227 0,77 (0,26)	227 −0,00 (0,01)	218 0,72 (0,29)	218 −0,04 (0,01)	0,04 [0,01; 0,07]	0,23 [0,05; 0,42]
EQ-5D VAS	227 73,85 (22,85)	227 3,65 (0,79)	217 75,26 (21,61)	217 −0,26 (0,95)	3,91 [1,85; 5,97]	0,30 [0,11; 0,49]

Abkürzungen: EQ-5D-3L: European Quality of Life 5 Dimensions-3 level questionaire; KI: Konfidenzintervall, LS: Least-Squares (kleinste Quadrate), N: Anzahl, MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; VAS: Visual Analogue Scale.

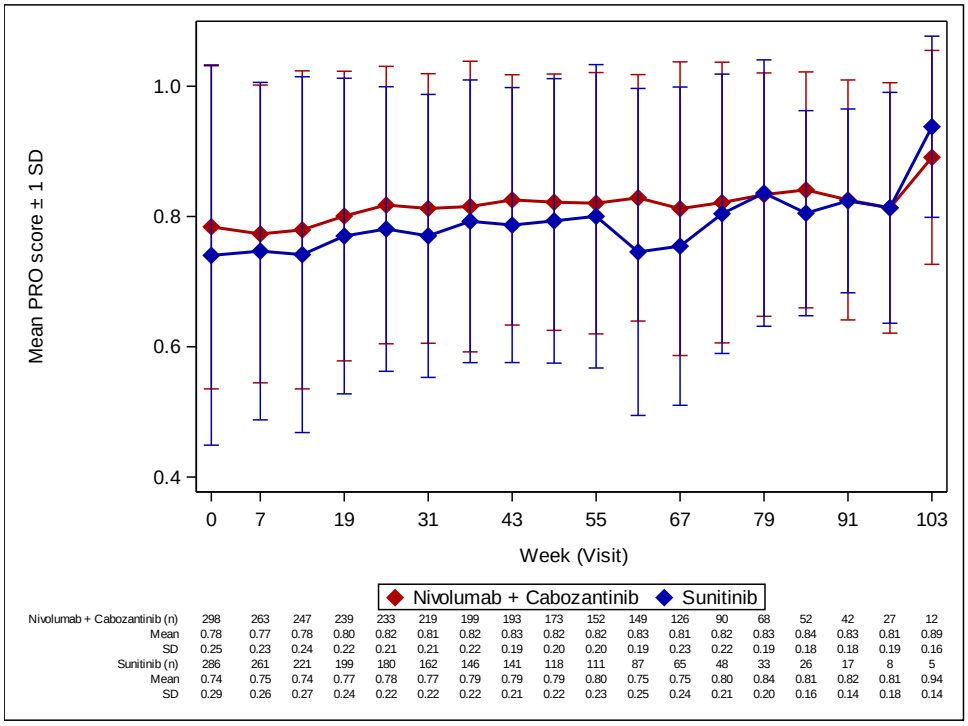
Die Analyse für den EQ-5D-3L und die EQ-5D VAS wurde basierend auf den Datenschnitten vom 30. März 2020 und 10. September 2020 durchgeführt. Weder für die Gesamtpopulation noch für die beiden Subpopulationen zeigen sich klinisch relevante Unterschiede. Die Ergebnisse zu beiden Datenschnitten sind vergleichbar.

Es ergab sich im Cabozantinib + Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm für den EQ-5D-3L eine LS-Means Differenz von 0,04 [0,02; 0,06] (Datenschnitt vom 10.09.2020) und 0,04 [0,02; 0,07] (Datenschnitt vom 30.03.2020). Hedges's g zeigte mit jeweils 0,29 [0,12; 0,45] keine klinische Relevanz an. Für die EQ-5D VAS zeigte sich zwar eine numerische Verbesserung im Cabozantinib + Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm mit einer LS-Means Differenz von 2,98 [1,37; 4,59] (Datenschnitt vom 10.09.2020) und 3,04 [1,37; 4,71] (Datenschnitt vom 30.03.2020), die jedoch mit einer Hedges's g von jeweils 0,26 [0,10; 0,43] nicht klinisch relevant war.

Die Ergebnisse in den Subpopulationen sind gleichgerichtet.

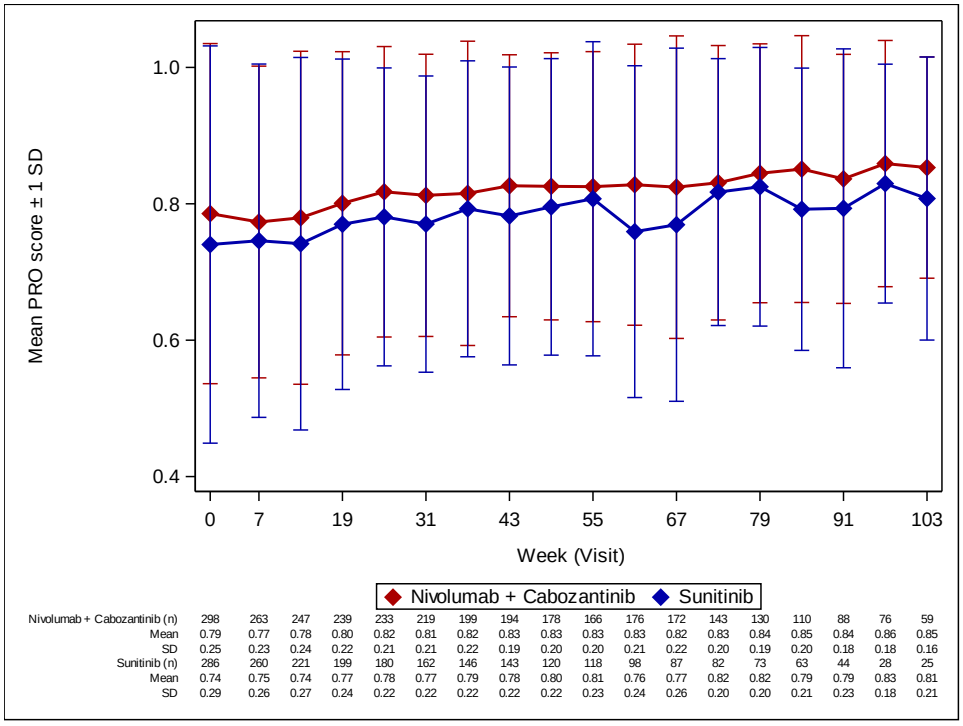
Für Subpopulation D1 ergab sich im Cabozantinib + Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm für den EQ-5D-3L eine LS-Means Differenz von 0,04 [0,00; 0,07] (Datenschnitt vom 10.09.2020) und 0,04 [0,01; 0,08] (Datenschnitt vom 30.03.2020). Hedges's g zeigte mit 0,33 [−0,01; 0,66] (Datenschnitt vom 10.09.2020) bzw. 0,34 [0,01; 0,68] (Datenschnitt vom 30.03.2020) keine klinische Relevanz an. Für die EQ-5D VAS zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Cabozantinib + Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm mit einer LS-Means Differenz von 0,57 [−2,10; 3,23] (Datenschnitt vom 10.09.2020) und 0,61 [−2,20; 3,41] (Datenschnitt vom 30.03.2020).

Für Subpopulation D2 ergab sich im Cabozantinib + Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm für den EQ-5D-3L eine LS-Means Differenz von 0,05 [0,02; 0,07] (Datenschnitt vom 10.09.2020) und 0,04 [0,01; 0,07] (Datenschnitt vom 30.03.2020). Hedges's g zeigte mit 0,28 [0,09; 0,47] bzw. (Datenschnitt vom 10.09.2020) bzw. 0,23 [0,05; 0,42] (Datenschnitt vom 30.03.2020) keine klinische Relevanz an. Für die EQ-5D VAS zeigte sich zwar eine numerische Verbesserung im Cabozantinib + Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm mit einer LS-Means Differenz von 3,97 [2,00; 5,94] (Datenschnitt vom 10.09.2020) und 3,91 [1,85; 5,97] (Datenschnitt vom 30.03.2020), die jedoch mit einer Hedges's g von 0,32 [0,13; 0,51] (Datenschnitt vom 10.09.2020) bzw. 0,30 [0,11; 0,49] (Datenschnitt vom 30.03.2020) nicht klinisch relevant war.



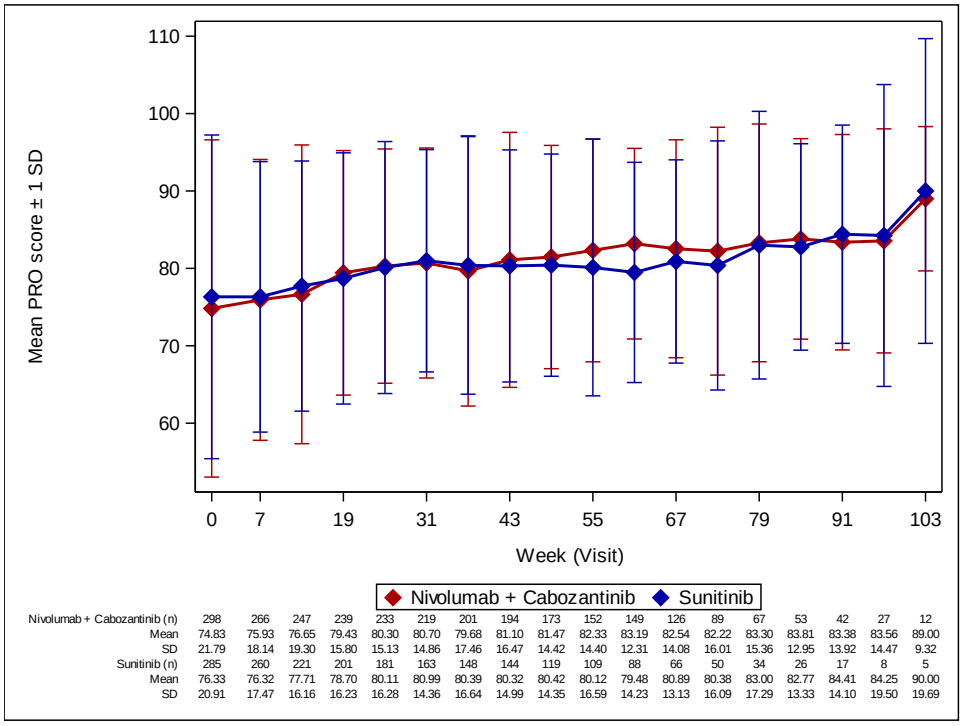
Nivolumab + Cabozantinib (n)	298	263	247	239	233	219	199	193	173	152	149	126	90	68	52	42	27	12
Mean	0.78	0.77	0.78	0.80	0.82	0.81	0.82	0.83	0.82	0.82	0.83	0.81	0.82	0.83	0.84	0.83	0.81	0.89
SD	0.25	0.23	0.24	0.22	0.21	0.21	0.22	0.19	0.20	0.20	0.19	0.23	0.22	0.19	0.18	0.18	0.19	0.16
Sunitinib (n)	286	261	221	199	180	162	146	141	118	111	87	65	48	33	26	17	8	5
Mean	0.74	0.75	0.74	0.77	0.78	0.77	0.79	0.79	0.79	0.80	0.75	0.75	0.80	0.84	0.81	0.82	0.81	0.94
SD	0.29	0.26	0.27	0.24	0.22	0.22	0.22	0.21	0.22	0.23	0.25	0.24	0.21	0.20	0.16	0.14	0.18	0.14

Abbildung 15: Verlauf der tatsächlichen Werte des EQ-5D-3L in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Gesamtpopulation



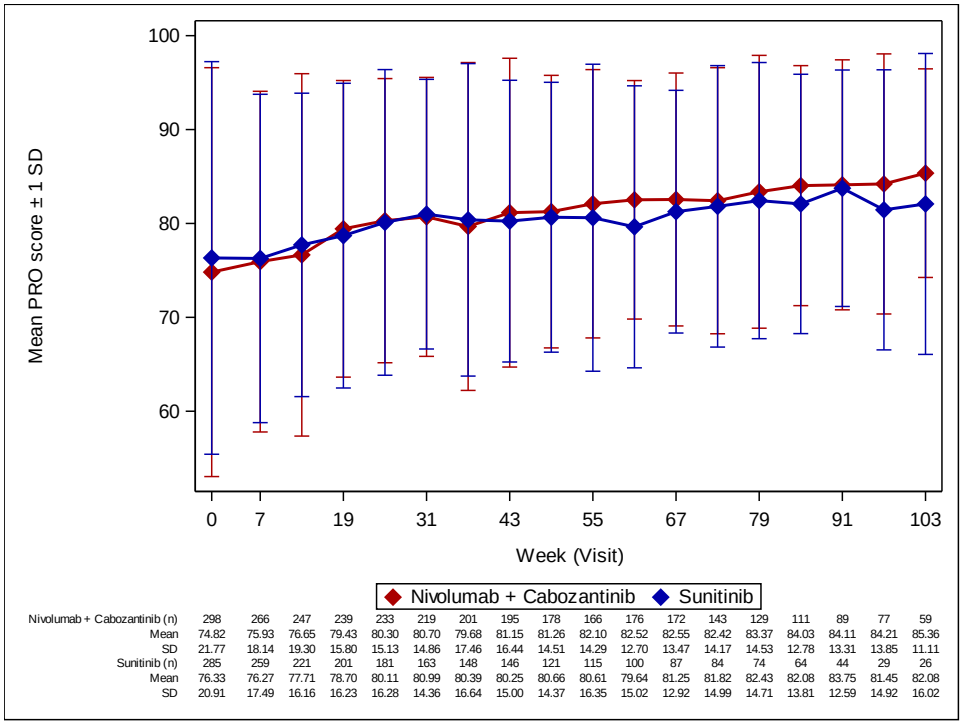
Nivolumab + Cabozantinib (n)	298	263	247	239	233	219	199	194	178	166	176	172	143	130	110	88	76	59
Mean	0.79	0.77	0.78	0.80	0.82	0.81	0.82	0.83	0.83	0.83	0.83	0.82	0.83	0.84	0.85	0.84	0.86	0.85
SD	0.25	0.23	0.24	0.22	0.21	0.21	0.22	0.19	0.20	0.20	0.21	0.22	0.20	0.19	0.20	0.18	0.18	0.16
Sunitinib (n)	286	260	221	199	180	162	146	143	120	118	98	87	82	73	63	44	28	25
Mean	0.74	0.75	0.74	0.77	0.78	0.77	0.79	0.78	0.80	0.81	0.76	0.77	0.82	0.82	0.79	0.79	0.83	0.81
SD	0.29	0.26	0.27	0.24	0.22	0.22	0.22	0.22	0.22	0.23	0.24	0.26	0.20	0.20	0.21	0.23	0.18	0.21

Abbildung 16: Verlauf der tatsächlichen Werte des EQ-5D-3L in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Gesamtpopulation



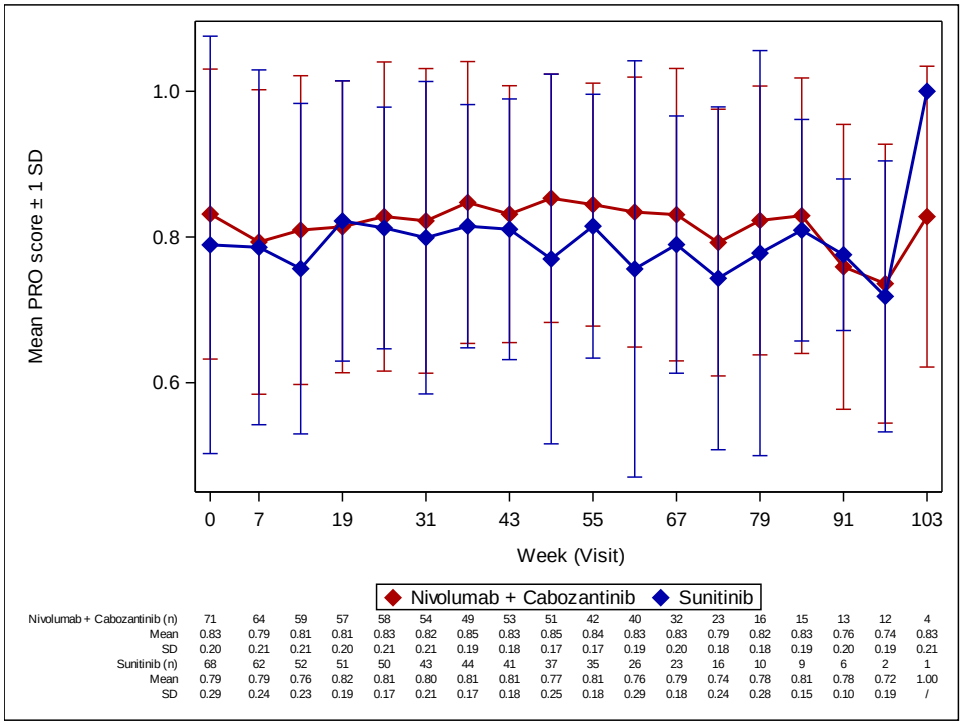
Nivolumab + Cabozantinib (n)	298	266	247	239	233	219	201	194	173	152	149	126	89	67	53	42	27	12
Mean	74.83	75.93	76.65	79.43	80.30	80.70	79.68	81.10	81.47	82.33	83.19	82.54	82.22	83.30	83.81	83.38	83.56	89.00
SD	21.79	18.14	19.30	15.80	15.13	14.86	17.46	16.47	14.42	14.40	12.31	14.08	16.01	15.36	12.95	13.92	14.47	9.32
Sunitinib (n)	285	260	221	201	181	163	148	144	119	109	88	66	50	34	26	17	8	5
Mean	76.33	76.32	77.71	78.70	80.11	80.99	80.39	80.32	80.42	80.12	79.48	80.89	80.38	83.00	82.77	84.41	84.25	90.00
SD	20.91	17.47	16.16	16.23	16.28	14.36	16.64	14.99	14.35	16.59	14.23	13.13	16.09	17.29	13.33	14.10	19.50	19.69

Abbildung 17: Verlauf der tatsächlichen Werte des EQ-5D VAS in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Gesamtpopulation



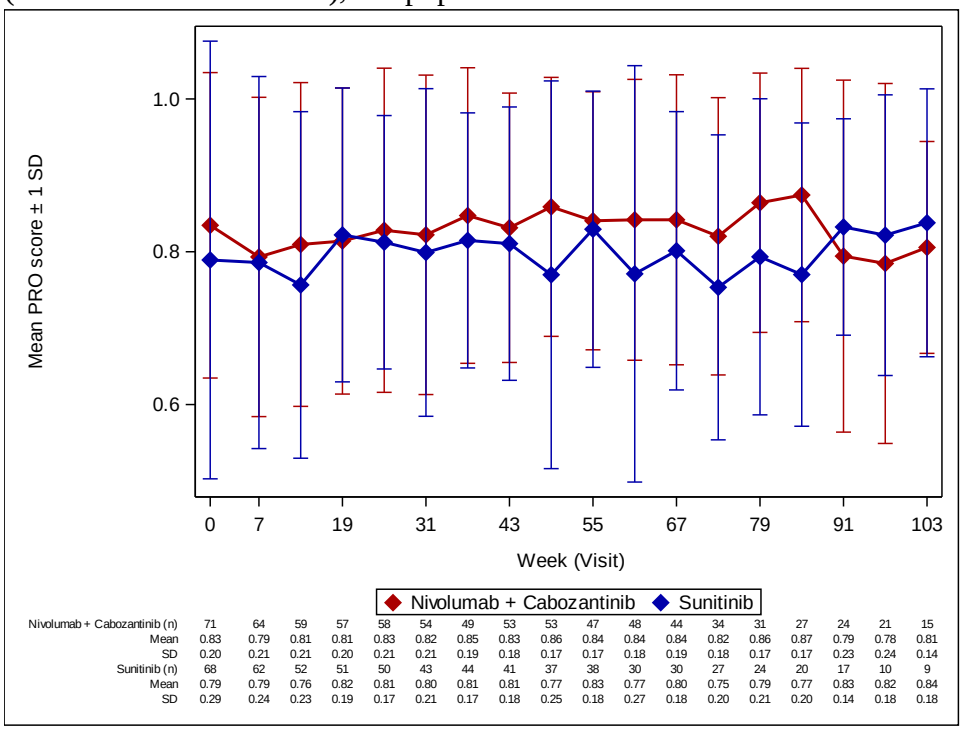
Nivolumab + Cabozantinib (n)	298	266	247	239	233	219	201	195	178	166	176	172	143	129	111	89	77	59
Mean	74.82	75.93	76.65	79.43	80.30	80.70	79.68	81.15	81.26	82.10	82.52	82.55	82.42	83.37	84.03	84.11	84.21	85.36
SD	21.77	18.14	19.30	15.80	15.13	14.86	17.46	16.44	14.51	14.29	12.70	13.47	14.17	14.53	12.78	13.31	13.85	11.11
Sunitinib (n)	285	259	221	201	181	163	148	146	121	115	100	87	84	74	64	44	29	26
Mean	76.33	76.27	77.71	78.70	80.11	80.99	80.39	80.25	80.66	80.61	79.64	81.25	81.82	82.43	82.08	83.75	81.45	82.08
SD	20.91	17.49	16.16	16.23	16.28	14.36	16.64	15.00	14.37	16.35	15.02	12.92	14.99	14.71	13.81	12.59	14.92	16.02

Abbildung 18: Verlauf der tatsächlichen Werte des EQ-5D VAS in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Gesamtpopulation



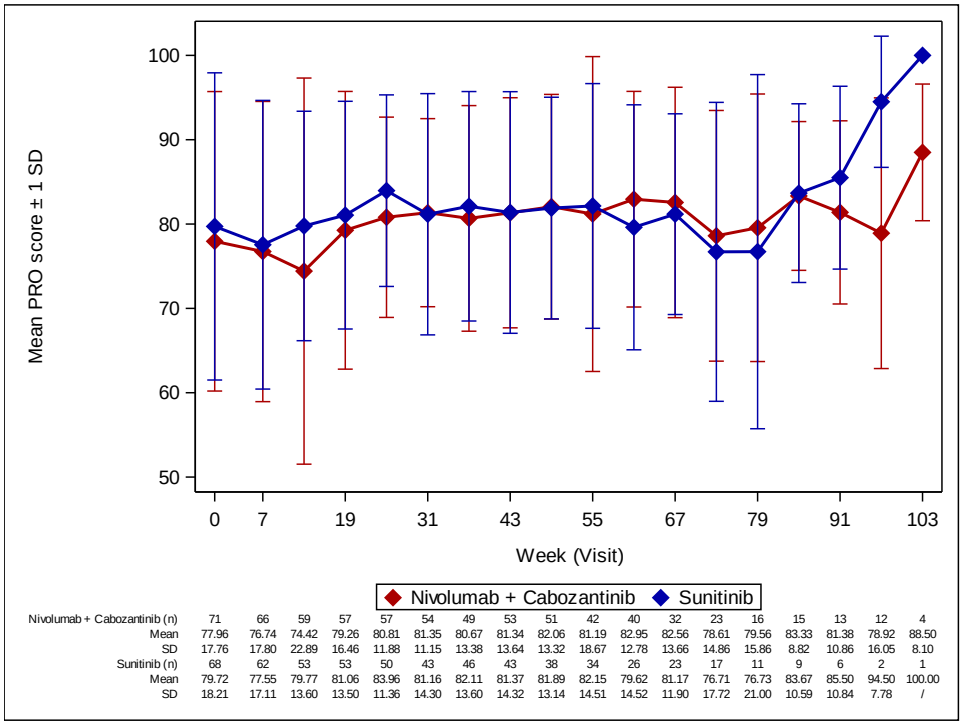
Nivolumab + Cabozantinib (n)	71	64	59	57	58	54	49	53	51	42	40	32	23	16	15	13	12	4
Mean	0.83	0.79	0.81	0.81	0.83	0.82	0.85	0.83	0.85	0.84	0.83	0.83	0.79	0.82	0.83	0.76	0.74	0.83
SD	0.20	0.21	0.21	0.20	0.21	0.21	0.19	0.18	0.17	0.17	0.19	0.20	0.18	0.18	0.19	0.20	0.19	0.21
Sunitinib (n)	68	62	52	51	50	43	44	41	37	35	26	23	16	10	9	6	2	1
Mean	0.79	0.79	0.76	0.82	0.81	0.80	0.81	0.81	0.77	0.81	0.76	0.79	0.74	0.78	0.81	0.78	0.72	1.00
SD	0.29	0.24	0.23	0.19	0.17	0.21	0.17	0.18	0.25	0.18	0.29	0.18	0.24	0.28	0.15	0.10	0.19	/

Abbildung 19: Verlauf der tatsächlichen Werte des EQ-5D-3L in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D1



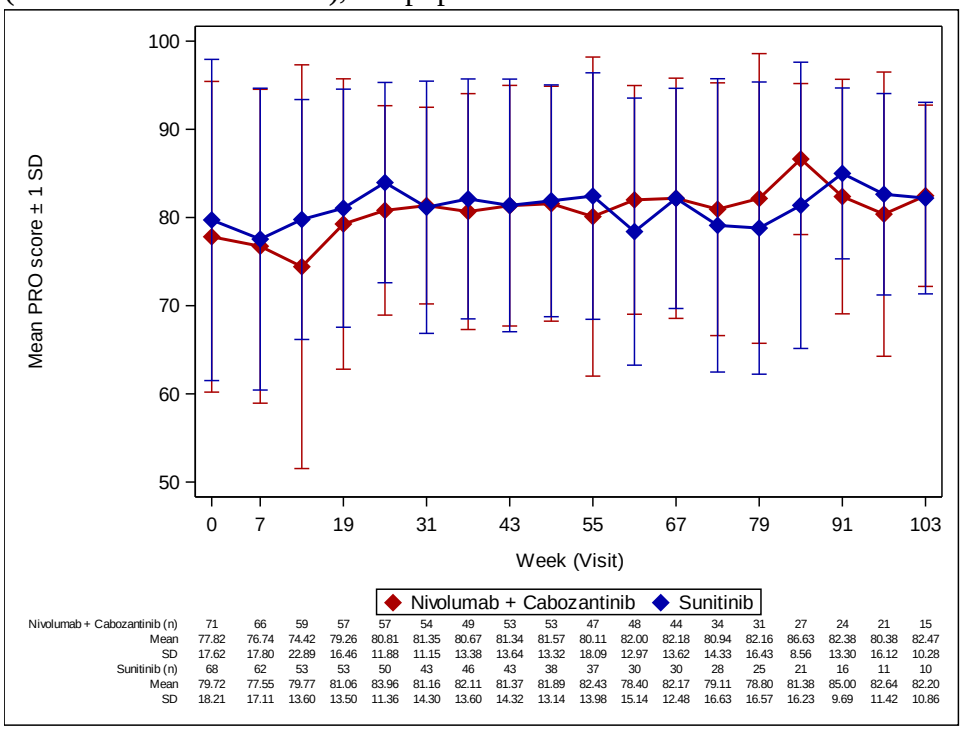
Nivolumab + Cabozantinib (n)	71	64	59	57	58	54	49	53	53	47	48	44	34	31	27	24	21	15
Mean	0.83	0.79	0.81	0.81	0.83	0.82	0.85	0.83	0.86	0.84	0.84	0.84	0.82	0.86	0.87	0.79	0.78	0.81
SD	0.20	0.21	0.21	0.20	0.21	0.21	0.19	0.18	0.17	0.17	0.18	0.19	0.18	0.17	0.17	0.23	0.24	0.14
Sunitinib (n)	68	62	52	51	50	43	44	41	37	38	30	30	27	24	20	17	10	9
Mean	0.79	0.79	0.76	0.82	0.81	0.80	0.81	0.81	0.77	0.83	0.77	0.80	0.75	0.79	0.77	0.83	0.82	0.84
SD	0.29	0.24	0.23	0.19	0.17	0.21	0.17	0.18	0.25	0.18	0.27	0.18	0.20	0.21	0.20	0.14	0.18	0.18

Abbildung 20: Verlauf der tatsächlichen Werte des EQ-5D-3L in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D1



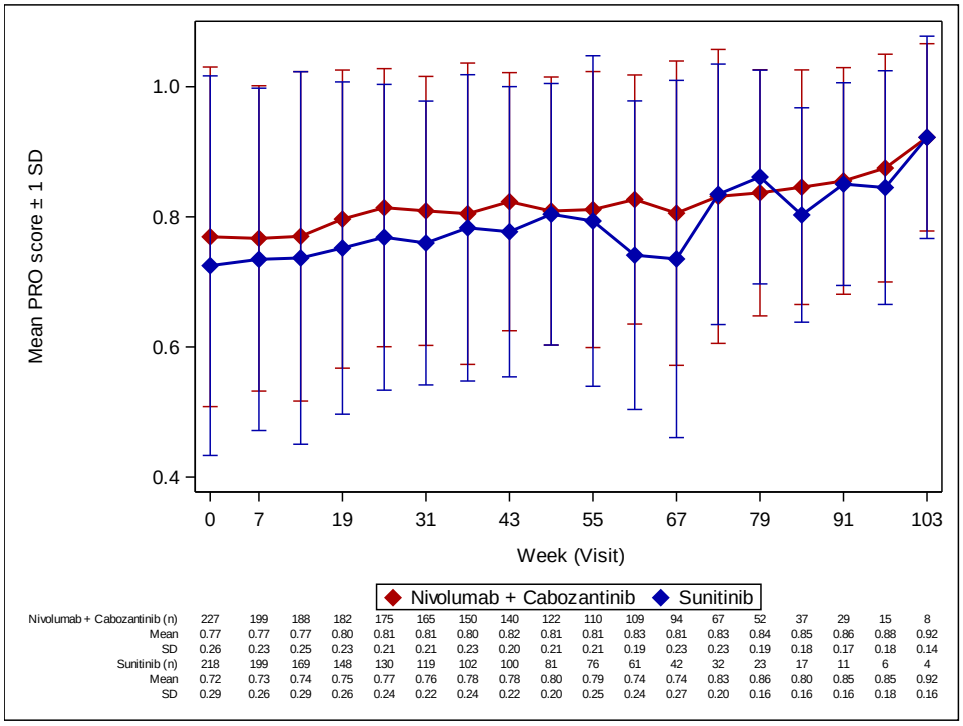
Nivolumab + Cabozantinib (n)	71	66	59	57	57	54	49	53	51	42	40	32	23	16	15	13	12	4
Mean	77.96	76.74	74.42	79.26	80.81	81.35	80.67	81.34	82.06	81.19	82.95	82.56	78.61	79.56	83.33	81.38	78.92	88.50
SD	17.76	17.80	22.89	16.46	11.88	11.15	13.38	13.64	13.32	18.67	12.78	13.66	14.86	15.86	8.82	10.86	16.05	8.10
Sunitinib (n)	68	62	53	53	50	43	46	43	38	34	26	23	17	11	9	6	2	1
Mean	79.72	77.55	79.77	81.06	83.96	81.16	82.11	81.37	81.89	82.15	79.62	81.17	76.71	76.73	83.67	85.50	94.50	100.00
SD	18.21	17.11	13.60	13.50	11.36	14.30	13.60	14.32	13.14	14.51	14.52	11.90	17.72	21.00	10.59	10.84	7.78	/

Abbildung 21: Verlauf der tatsächlichen Werte des EQ-5D VAS in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D1



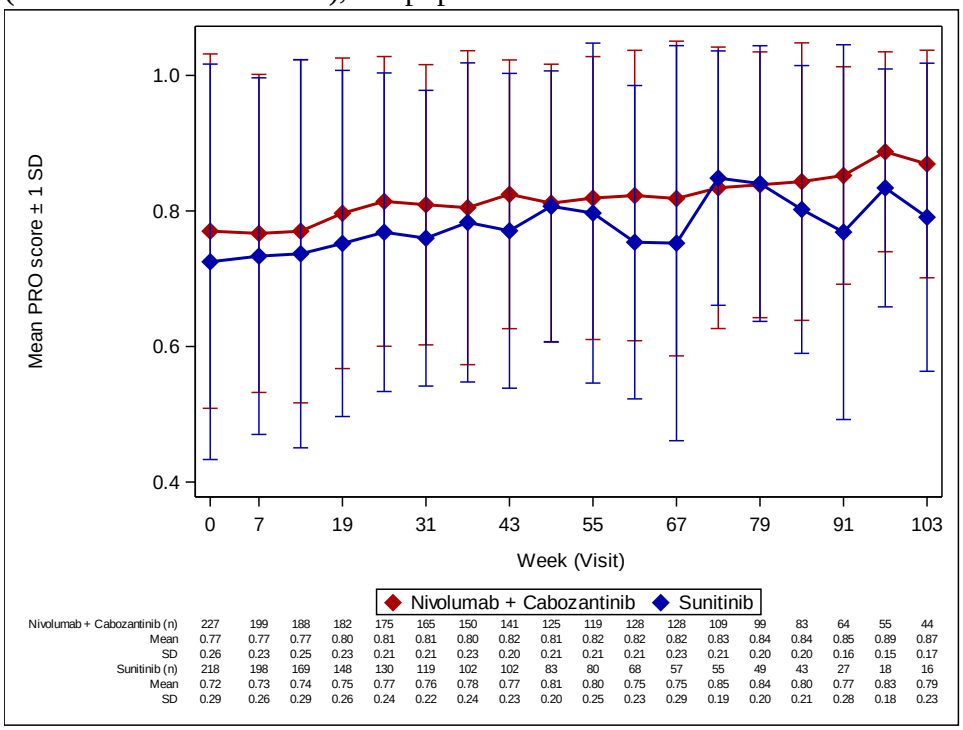
Nivolumab + Cabozantinib (n)	71	66	59	57	57	54	49	53	53	47	48	44	34	31	27	24	21	15
Mean	77.82	76.74	74.42	79.26	80.81	81.35	80.67	81.34	81.57	80.11	82.00	82.18	80.94	82.16	86.63	82.38	80.38	82.47
SD	17.62	17.80	22.89	16.46	11.88	11.15	13.38	13.64	13.32	18.09	12.97	13.62	14.33	16.43	8.56	13.30	16.12	10.28
Sunitinib (n)	68	62	53	53	50	43	46	43	38	37	30	30	28	25	21	16	11	10
Mean	79.72	77.55	79.77	81.06	83.96	81.16	82.11	81.37	81.89	82.43	78.40	82.17	79.11	78.80	81.38	85.00	82.64	82.20
SD	18.21	17.11	13.60	13.50	11.36	14.30	13.60	14.32	13.14	13.98	15.14	12.48	16.63	16.57	16.23	9.69	11.42	10.86

Abbildung 22: Verlauf der tatsächlichen Werte des EQ-5D VAS in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D1



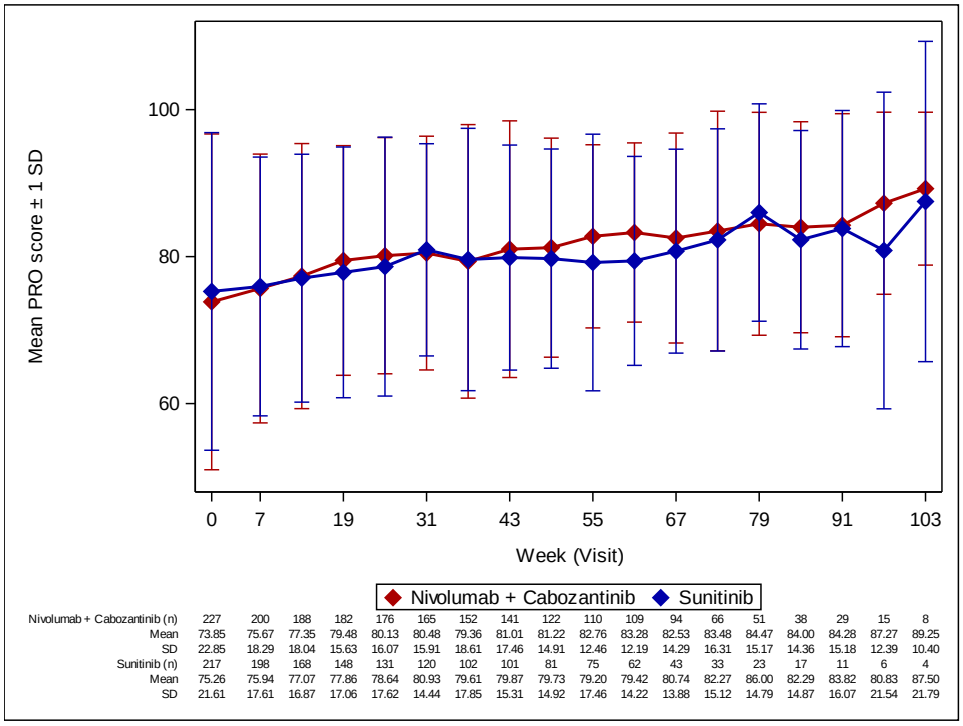
Nivolumab + Cabozantinib (n)	227	199	188	182	175	165	150	140	122	110	109	94	67	52	37	29	15	8
Mean	0.77	0.77	0.77	0.80	0.81	0.81	0.80	0.82	0.81	0.81	0.83	0.81	0.83	0.84	0.85	0.86	0.88	0.92
SD	0.26	0.23	0.25	0.23	0.21	0.21	0.23	0.20	0.21	0.21	0.19	0.23	0.23	0.19	0.18	0.17	0.18	0.14
Sunitinib (n)	218	199	169	148	130	119	102	100	81	76	61	42	32	23	17	11	6	4
Mean	0.72	0.73	0.74	0.75	0.77	0.76	0.78	0.78	0.80	0.79	0.74	0.74	0.83	0.86	0.80	0.85	0.85	0.92
SD	0.29	0.26	0.29	0.26	0.24	0.22	0.24	0.22	0.20	0.25	0.24	0.27	0.20	0.16	0.16	0.16	0.18	0.16

Abbildung 23: Verlauf der tatsächlichen Werte des EQ-5D-3L in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D2



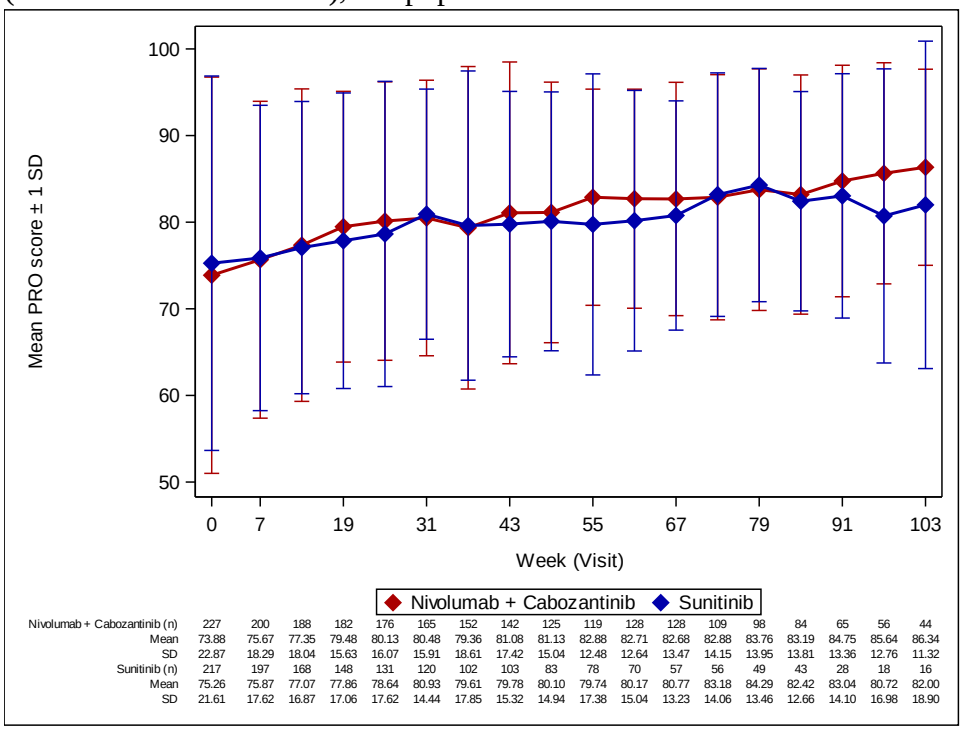
Nivolumab + Cabozantinib (n)	227	199	188	182	175	165	150	141	125	119	128	128	109	99	83	64	55	44
Mean	0.77	0.77	0.77	0.80	0.81	0.81	0.80	0.82	0.81	0.82	0.82	0.82	0.83	0.84	0.84	0.85	0.89	0.87
SD	0.26	0.23	0.25	0.23	0.21	0.21	0.23	0.20	0.21	0.21	0.21	0.23	0.21	0.20	0.20	0.16	0.15	0.17
Sunitinib (n)	218	198	169	148	130	119	102	102	83	80	68	57	55	49	43	27	18	16
Mean	0.72	0.73	0.74	0.75	0.77	0.76	0.78	0.77	0.81	0.80	0.75	0.75	0.85	0.84	0.80	0.77	0.83	0.79
SD	0.29	0.26	0.29	0.26	0.24	0.22	0.24	0.23	0.20	0.25	0.23	0.29	0.19	0.20	0.21	0.28	0.18	0.23

Abbildung 24: Verlauf der tatsächlichen Werte des EQ-5D-3L in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D2



Nivolumab + Cabozantinib (n)	227	200	188	182	176	165	152	141	122	110	109	94	66	51	38	29	15	8
Mean	73.85	75.67	77.35	79.48	80.13	80.48	79.36	81.01	81.22	82.76	83.28	82.53	83.48	84.47	84.00	84.28	87.27	89.25
SD	22.85	18.29	18.04	15.63	16.07	15.91	18.61	17.46	14.91	12.46	12.19	14.29	16.31	15.17	14.36	15.18	12.39	10.40
Sunitinib (n)	217	198	168	148	131	120	102	101	81	75	62	43	33	23	17	11	6	4
Mean	75.26	75.94	77.07	77.86	78.64	80.93	79.61	79.87	79.73	79.20	79.42	80.74	82.27	86.00	82.29	83.82	80.83	87.50
SD	21.61	17.61	16.87	17.06	17.62	14.44	17.85	15.31	14.92	17.46	14.22	13.88	15.12	14.79	14.87	16.07	21.54	21.79

Abbildung 25: Verlauf der tatsächlichen Werte des EQ-5D VAS in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D2



Nivolumab + Cabozantinib (n)	227	200	188	182	176	165	152	142	125	119	128	128	109	98	84	65	56	44
Mean	73.88	75.67	77.35	79.48	80.13	80.48	79.36	81.08	81.13	82.88	82.71	82.68	82.88	83.76	83.19	84.75	85.64	86.34
SD	22.87	18.29	18.04	15.63	16.07	15.91	18.61	17.42	15.04	12.48	12.64	13.47	14.15	13.95	13.81	13.36	12.76	11.32
Sunitinib (n)	217	197	168	148	131	120	102	103	83	78	70	57	56	49	43	28	18	16
Mean	75.26	75.87	77.07	77.86	78.64	80.93	79.61	79.78	80.10	79.74	80.17	80.77	83.18	84.29	82.42	83.04	80.72	82.00
SD	21.61	17.62	16.87	17.06	17.62	14.44	17.85	15.32	14.94	17.38	15.04	13.23	14.06	13.46	12.66	14.10	16.98	18.90

Abbildung 26: Verlauf der tatsächlichen Werte des EQ-5D VAS in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D2

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ

zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

In die Bewertung wurde nur die Studie CheckMate 9ER eingeschlossen. Daher wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

In der Studie waren vorwiegend weiße Patienten eingeschlossen und der Anteil der Patienten mit günstigem Risiko nach IMDC war auf etwa 25 % beschränkt, um die typische Häufigkeit dieser Gruppe bei metastasiertem RCC abzubilden. Damit stimmt die Studienpopulation mit der Patientenpopulation im klinischen Versorgungsalltag überein, wodurch eine Übertragbarkeit der Ergebnisse aus der Studie CheckMate 9ER auf den deutschen Versorgungskontext gegeben ist.

4.3.1.3.1.4 Gesundheitsbezogene Lebensqualität FKSI-19 und FKSI-DRS – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-21: Operationalisierung von gesundheitsbezogene Lebensqualität FKSI-19 und FKSI-DRS

Studie	Operationalisierung
CheckMate 9ER (CA2099ER)	Die gesundheitsbezogene Lebensqualität, bewertet durch den Patienten, wurde durch die Änderung der Werte im National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index (FKSI-19) erfasst. Die Erhebung findet jeweils am ersten Tag jedes Zyklus in den beiden Behandlungsarmen Cabozantinib + Nivolumab (alle zwei Wochen) und Sunitinib (alle sechs Wochen) statt. FKSI-19 ist ein spezifisch auf Nierenkrebs ausgerichteter Fragebogen bestehend aus 19 Punkten (Energielosigkeit, Gewichtsverlust, Fatigue, Schmerz, Kurzatmigkeit, Fieber, Knochenschmerz, Husten, Schwäche, Hämaturie, Appetit, Schlafverhalten, Sorge um Verschlechterung des Zustandes, Diarrhoe, Übelkeit, Beeinflussung durch Nebenwirkungen der Behandlung, Arbeitsfähigkeit, Lebenslust, Lebensqualität), in welchem die Symptomatik und Lebensqualität des fortgeschrittenen Nierenkrebses selbst evaluiert wird. Dieser beinhaltet vier Teilskalen zu spezifischen Symptomen und wird mittels einer 5-Punkte-Skala angegeben: überhaupt nicht (0), etwas (1), mäßig (2), ziemlich (3) oder sehr (4). Niedrige Werte bilden eine hohe und hohe Werte eine niedrige Belastung durch krankheitsspezifische Symptome ab. Der Fragebogen FKSI-DRS (9-Item-Version) stellt eine Subskala aus dem Lebensqualitätsfragebogen FKSI-19 dar. Die aus dem FKSI-Fragebogen entnommene Teilmenge besteht aus 9 Fragen, welche die vorwiegend im Zusammenhang mit Nierenkrebs stehenden Symptome (Energielosigkeit, Fatigue, Schmerz, Knochenschmerz, Gewichtsverlust, Kurzatmigkeit, Husten, Fieber und Hämaturie) aufgreifen. In der CheckMate 9ER-Studie sind der Fragebogen FKSI-19 und die Subskala FKSI-DRS als explorative Endpunkte präspezifiziert. Die Analysen werden unter randomisierten Patienten, die eine Bewertung zu Studienbeginn und mindestens eine Bewertung nach Stu-

Studie	Operationalisierung
	dienbeginn haben, sowohl in der Gesamtpopulation als auch in den Subpopulationen D1 (IMDC Risikoprofil 0) und D2 (IMDC Risikoprofil ≥ 1) durchgeführt. Zu allen Erhebungszeitpunkten werden Rücklaufquoten dargestellt. Zur Darstellung der Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird ein gemischtes Modell für wiederholte Messungen (MMRM) verwendet. Dieses berücksichtigt alle Beobachtungszeitpunkte, für die Daten zu beiden Behandlungsgruppen verfügbar sind und mit mindestens 10 Personen im jeweiligen Arm. Die Ergebnisse werden als Unterschied in den LS-Means (least square means) zwischen den Behandlungsgruppen sowie standardisierten mittleren Differenzen (Hedges' g) mit den zugehörigen 95 % Konfidenzintervallen dargestellt. Hedges' g wird wie folgt berechnet: (Mittlere Änderung unter Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab minus mittlere Änderung unter Komparator) geteilt durch die gepoolte Standardabweichung (SD) und alles mit dem Korrekturfaktor f = 1-[3/(4 × (N_Cabozantinib + N_Komparator – 2) – 1)] multipliziert. Je nach Effektrichtung wird eine Irrelevanz-Schwelle von 0,2 bzw. −0,2 für das 95 % Konfidenzintervall von Hedges' g (Standardisierte mittlere Differenzen, SMD) verwendet, um die Relevanz einer statistisch signifikanten mittleren Differenz zu beurteilen. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als „klein" angesehen werden kann (IQWiG 2020a). Die Auswertung erfolgt zum Datenschnitt 30.03.2020 und zum Datenschnitt 10.09.2020. Subgruppenanalysen: die Ergebnisse der Analysen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität FKSI-19 und FKSI-DRS wurden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren anhand der Subgruppenanalysen untersucht. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen sind im Abschnitt 4.3.1.3.2 dargestellt. Sensitivitätsanalysen: Zusätzlich wurden die Teilskalen des FKSI-19 (FKSI-DRS-Physical, FKSI-DRS-Emotional, FKSI-Treatment Side Effects, FKSI-Function/Well-Being) ausgewertet. Der FKSI-19 Fragebogen beinhaltet vier Teilskalen zu spezifischen Symptomen beim fortgeschrittenen Nierenkrebs: • FKSI-DRS-Physical (Energielosigkeit, Gewichtsverlust, Fatigue, Schmerz, Kurzatmigkeit, Fieber, Knochenschmerz, Husten, Schwäche, Hämaturie, Appetit, Schlafverhalten) • FKSI-DRS-Emotional (Sorge um Verschlechterung des Zustandes) • FKSI-Treatment Side Effects (Diarrhoe, Übelkeit, Beeinflussung durch Nebenwirkungen der Behandlung) • FKSI-Function/Well-Being (Arbeitsfähigkeit, Lebenslust, Lebensqualität) Die Analysen der Teilskalen des FKSI-19 werden auf gleiche Weise und zu den gleichen Datenschnitten wie die Hauptanalysen des FKSI-19 durchgeführt.
Abkürzungen: DRS: Disease-Related Symptoms; IMDC: International Metastatic RCC Database Consortium; FKSI: Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index; LS-Means: Least square means; MMRM: gemischtes Modell für wiederholte Messungen; NCCN: National Comprehensive Cancer Network; RCC: Nierenzellkarzinom; SD: Standardabweichung; SMD: Standardisierte mittlere Differenzen.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gesundheitsbezogene Lebensqualität FKSI-19 und FKSI-DRS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
FKSI-19						
CheckMate 9ER (CA2099ER)	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch
FKSI-DRS						
CheckMate 9ER (CA2099ER)	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch

Abkürzungen: DRS: Disease-Related Symptoms; FKSI: Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index; ITT: Intention to treat.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der CheckMate 9ER-Studie handelt es sich um eine offene Studie, in der die Patienten und die Prüfärzte bezüglich der Gruppenzuteilung nicht verblindet waren. In die Analyse gingen alle Studienteilnehmer ein, die eine Bewertung zu Studienbeginn und mindestens eine Bewertung nach Studienbeginn hatten. Die Auswertung wurde basierend auf der PRO-ITT Population durchgeführt. Diese beinhaltet 300 Patienten im Cabozantinib + Nivolumab Arm und 286 Patienten im Sunitinib Arm. Die Behandlungszyklen in den beiden Studienarmen dauern unterschiedlich lang, zwei Wochen im Cabozantinib + Nivolumab Arm und sechs Wochen im Sunitinib Arm. Die Erhebung fand in beiden Behandlungsarmen jeweils am ersten Tag des jeweiligen Zyklus statt. Während die Behandlung mit Cabozantinib täglich erfolgt, wird Nivolumab in zwei-wöchigen Zyklen und Sunitinib nach dem 4/2-Schema (tägliche Gabe über vier Wochen, danach zwei Wochen Behandlungspause) gegeben. Dadurch ergeben sich unterschiedliche Erhebungszeitpunkte mit unterschiedlichen Belastungen der Patienten, wodurch die Ergebnisse zugunsten von Sunitinib verzerrt sind. Unter Betrachtung der endpunktspezifischen und endpunktübergreifenden Aspekte wird das Verzerrungspotential als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die Rücklaufquoten für den FKSI-19 sind in Tabelle 4-162 und für den FKSI-DRS in Tabelle 4-163 dargestellt. Im Cabozantinib + Nivolumab-Arm übersteigen sie bis ca. Woche 35 einen Wert von 70 %, während dies für Sunitinib nur bis Woche 19 der Fall ist. Als Sensitivitätsanalyse wurden zusätzlich die Teilskalen des FKSI-19 (FKSI-DRS-Physical, FKSI-DRS-Emotional, FKSI-Treatment Side Effects, FKSI-Function/Well-Being)

ausgewertet. Die Rücklaufquoten sind in Tabelle 4-164, Tabelle 4-165, Tabelle 4-166 und Tabelle 4-167 dargestellt.

Tabelle 4-23: Ergebnisse für die mittlere Veränderung des FKSI-19 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: CheckMate 9ER Endpunkt	**Cabozantinib + Nivolumab**		**Sunitinib**		**Behandlungseffekt**	
	N MW (SD) zu Studienbeginn	**N LS-MW (SE) zum Auswertungszeitpunkt**	**N MW (SD) zu Studienbeginn**	**N LS-MW (SE) zum Auswertungszeitpunkt**	**Unterschied LS-MW [95 %-KI]**	**Unterschied Hedges's g [95 %-KI]**
Gesamtpopulation						
Datenschnitt vom 10.09.2020						
FKSI-19	296 58,85 (10,56)	296 −0,51 (0,39)	285 59,02 (9,81)	285 −2,78 (0,46)	2,26 [1,25; 3,27]	0,32 [0,15; 0,48]
Datenschnitt vom 30.03.2020						
FKSI-19	296 58,85 (10,56)	296 −0,51 (0,40)	285 59,02 (9,81)	285 −3,20 (0,48)	2,69 [1,62; 3,76]	0,36 [0,19; 0,53]
Subpopulation D1						
Datenschnitt vom 10.09.2020						
FKSI-19	69 62,04 (8,11)	69 −4,27 (0,72)	67 61,28 (8,65)	67 −4,59 (0,80)	0,32 [−1,49; 2,14]	0,05 [−0,29; 0,39]
Datenschnitt vom 30.03.2020						
FKSI-19	69 62,04 (8,11)	69 −4,18 (0,74)	67 61,28 (8,65)	67 −5,10 (0,82)	0,92 [−0,96; 2,80]	0,14 [−0,20; 0,48]
Subpopulation D2						
Datenschnitt vom 10.09.2020						
FKSI-19	227 57,88 (11,04)	227 0,66 (0,47)	218 58,33 (10,06)	218 −2,42 (0,57)	3,08 [1,87; 4,29]	0,40 [0,21; 0,59]
Datenschnitt vom 30.03.2020						
FKSI-19	227 57,88 (11,04)	227 0,70 (0,49)	218 58,33 (10,06)	218 −2,49 (0,59)	3,19 [1,93; 4,45]	0,40 [0,21; 0,59]

Studie: CheckMate 9ER Endpunkt	Cabozantinib + Nivolumab		Sunitinib		Behandlungseffekt	
	N MW (SD) zu Studienbeginn	N LS-MW (SE) zum Auswertungszeitpunkt	N MW (SD) zu Studienbeginn	N LS-MW (SE) zum Auswertungszeitpunkt	Unterschied LS-MW [95 %-KI]	Unterschied Hedges's g [95 %-KI]
Abkürzungen: FKSI: Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index; KI: Konfidenzintervall, LS: Least-Squares (kleinste Quadrate), N: Anzahl, MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler						

Die Analyse für den FKSI-19 und seiner Teilskalen wurde basierend auf den Datenschnitten vom 30. März 2020 und 10. September 2020 durchgeführt.

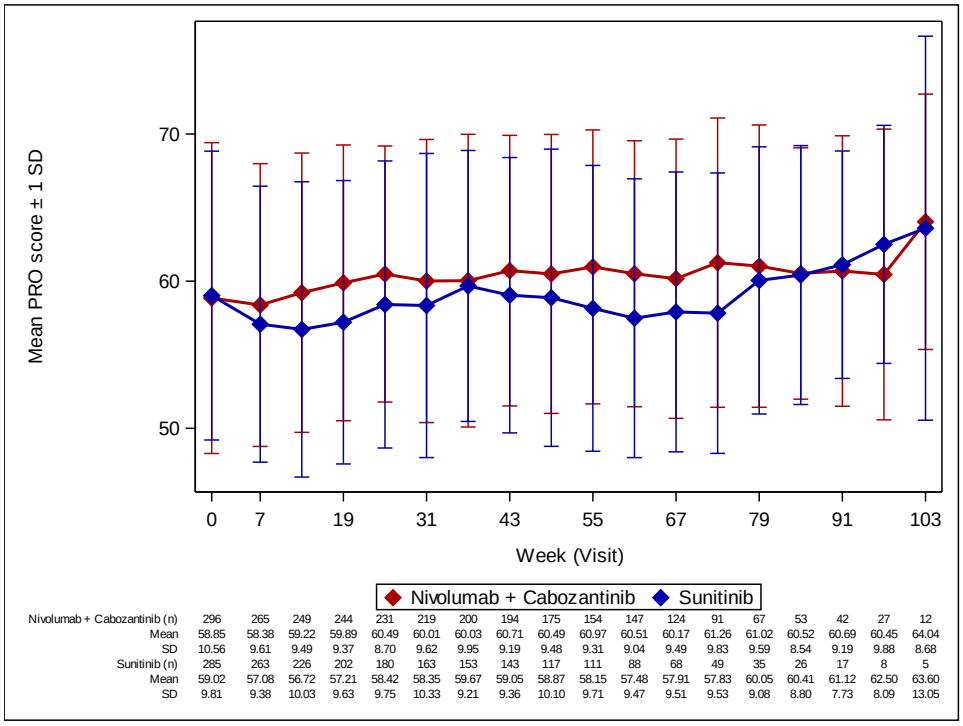
Für die Gesamtpopulation ergab sich im Cabozantinib + Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm für den FKSI-19 eine signifikante Verbesserung mit einer LS-Means Differenz von 2,26 [1,25; 3,27] (Datenschnitt vom 10.09.2020) und 2,69 [1,62; 3,76] (Datenschnitt vom 30.03.2020), für die Hedges's g mit 0,32 [0,15; 0,48] (Datenschnitt vom 10.09.2020) bzw. 0,36 [0,19; 0,53] (Datenschnitt vom 30.03.2020) jedoch keine klinische Relevanz erreichte.

Die Ergebnisse in den Subpopulationen sind gleichgerichtet.

Für Subpopulation D1 ergab sich im Cabozantinib + Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm für den FKSI-19 eine numerische Verbesserung mit einer LS-Means Differenz von 0,32 [−1,49; 2,14] (Datenschnitt vom 10.09.2020) und 0,92 [−0,96; 2,80] (Datenschnitt vom 30.03.2020) (mit Hedges's g 0,05 [−0,29; 0,39] (Datenschnitt vom 10.09.2020) bzw. 0,14 [−0,20; 0,48] (Datenschnitt vom 30.03.2020)).

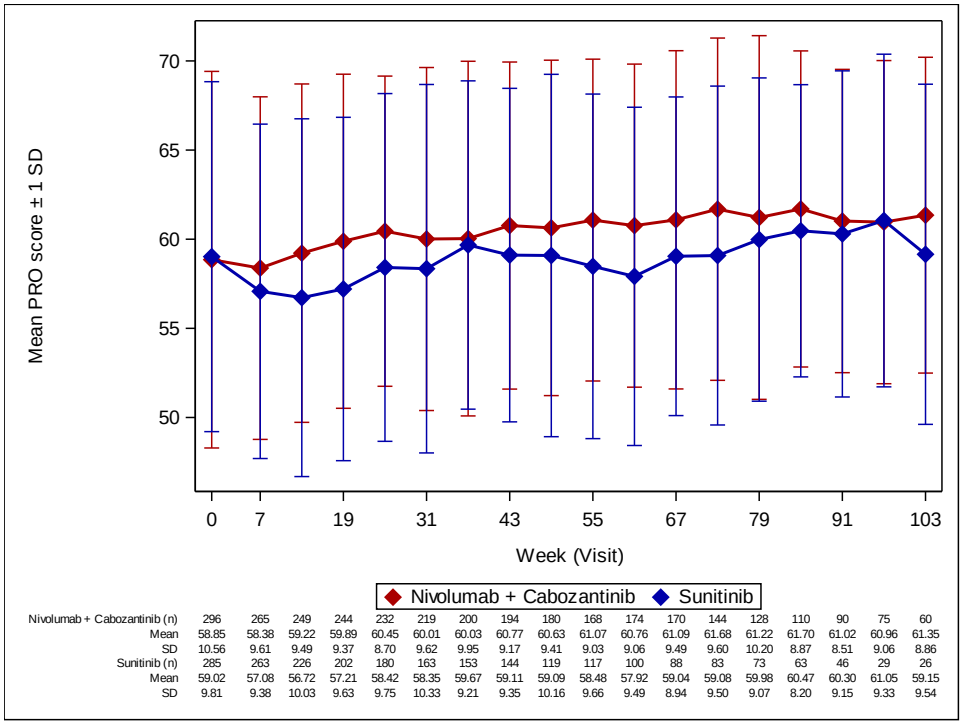
Für Subpopulation D2 ergab sich im Cabozantinib + Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm für den FKSI-19 eine signifikante Verbesserung mit einer LS-Means Differenz von 3,08 [1,87; 4,29] (Datenschnitt vom 10.09.2020) und 3,19 [1,93; 4,45] (Datenschnitt vom 30.03.2020), für die Hedges's g mit 0,40 [0,21; 0,59] (Datenschnitt vom 10.09.2020) bzw. 0,40 [0,21; 0,59] (Datenschnitt vom 30.03.2020) die klinische Relevanz zeigt.

Die Ergebnisse in den im Folgenden dargestellten Teilskalen und für den FKSI-DRS sind konsistent.



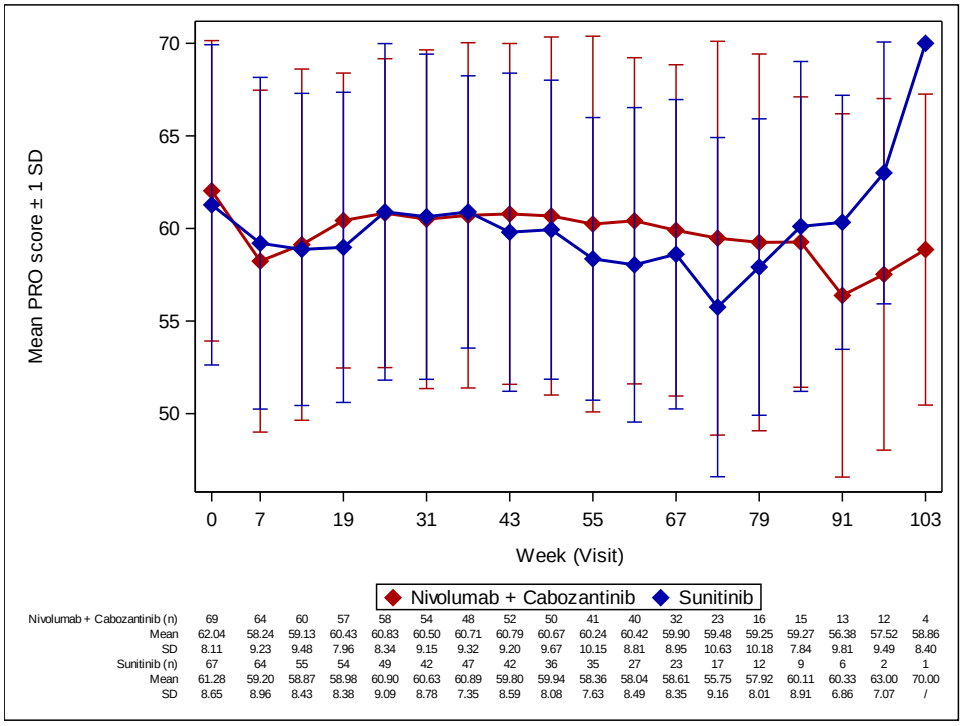
Nivolumab + Cabozantinib (n)	296	265	249	244	231	219	200	194	175	154	147	124	91	67	53	42	27	12
Mean	58.85	58.38	59.22	59.89	60.49	60.01	60.03	60.71	60.49	60.97	60.51	60.17	61.26	61.02	60.52	60.69	60.45	64.04
SD	10.56	9.61	9.49	9.37	8.70	9.62	9.95	9.19	9.48	9.31	9.04	9.49	9.83	9.59	8.54	9.19	9.88	8.68
Sunitinib (n)	285	263	226	202	180	163	153	143	117	111	88	68	49	35	26	17	8	5
Mean	59.02	57.08	56.72	57.21	58.42	58.35	59.67	59.05	58.87	58.15	57.48	57.91	57.83	60.05	60.41	61.12	62.50	63.60
SD	9.81	9.38	10.03	9.63	9.75	10.33	9.21	9.36	10.10	9.71	9.47	9.51	9.53	9.08	8.80	7.73	8.09	13.05

Abbildung 27: Verlauf der tatsächlichen Werte des FKSI-19 in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Gesamtpopulation



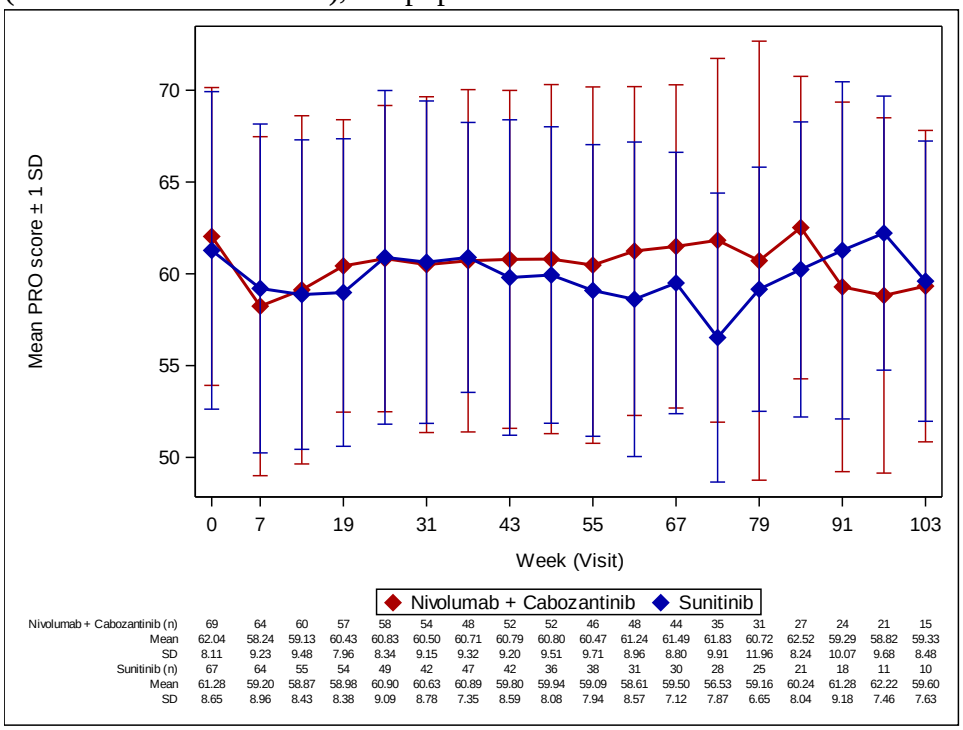
Nivolumab + Cabozantinib (n)	296	265	249	244	232	219	200	194	180	168	174	170	144	128	110	90	75	60
Mean	58.85	58.38	59.22	59.89	60.45	60.01	60.03	60.77	60.63	61.07	60.76	61.09	61.68	61.22	61.70	61.02	60.96	61.35
SD	10.56	9.61	9.49	9.37	8.70	9.62	9.95	9.17	9.41	9.03	9.06	9.49	9.60	10.20	8.87	8.51	9.06	8.86
Sunitinib (n)	285	263	226	202	180	163	153	144	119	117	100	88	83	73	63	46	29	26
Mean	59.02	57.08	56.72	57.21	58.42	58.35	59.67	59.11	59.09	58.48	57.92	59.04	59.08	59.98	60.47	60.30	61.05	59.15
SD	9.81	9.38	10.03	9.63	9.75	10.33	9.21	9.35	10.16	9.66	9.49	8.94	9.50	9.07	8.20	9.15	9.33	9.54

Abbildung 28: Verlauf der tatsächlichen Werte des FKSI-19 in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Gesamtpopulation



Nivolumab + Cabozantinib (n)	69	64	60	57	58	54	48	52	50	41	40	32	23	16	15	13	12	4
Mean	62.04	58.24	59.13	60.43	60.83	60.50	60.71	60.79	60.67	60.24	60.42	59.90	59.48	59.25	59.27	56.38	57.52	58.86
SD	8.11	9.23	9.48	7.96	8.34	9.15	9.32	9.20	9.67	10.15	8.81	8.95	10.63	10.18	7.84	9.81	9.49	8.40
Sunitinib (n)	67	64	55	54	49	42	47	42	36	35	27	23	17	12	9	6	2	1
Mean	61.28	59.20	58.87	58.98	60.90	60.63	60.89	59.80	59.94	58.36	58.04	58.61	55.75	57.92	60.11	60.33	63.00	70.00
SD	8.65	8.96	8.43	8.38	9.09	8.78	7.35	8.59	8.08	7.63	8.49	8.35	9.16	8.01	8.91	6.86	7.07	/

Abbildung 29: Verlauf der tatsächlichen Werte des FKSI-19 in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D1



Nivolumab + Cabozantinib (n)	69	64	60	57	58	54	48	52	52	46	48	44	35	31	27	24	21	15
Mean	62.04	58.24	59.13	60.43	60.83	60.50	60.71	60.79	60.80	60.47	61.24	61.49	61.83	60.72	62.52	59.29	58.82	59.33
SD	8.11	9.23	9.48	7.96	8.34	9.15	9.32	9.20	9.51	9.71	8.96	8.80	9.91	11.96	8.24	10.07	9.68	8.48
Sunitinib (n)	67	64	55	54	49	42	47	42	36	38	31	30	28	25	21	18	11	10
Mean	61.28	59.20	58.87	58.98	60.90	60.63	60.89	59.80	59.94	59.09	58.61	59.50	56.53	59.16	60.24	61.28	62.22	59.60
SD	8.65	8.96	8.43	8.38	9.09	8.78	7.35	8.59	8.08	7.94	8.57	7.12	7.87	6.65	8.04	9.18	7.46	7.63

Abbildung 30: Verlauf der tatsächlichen Werte des FKSI-19 in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D1

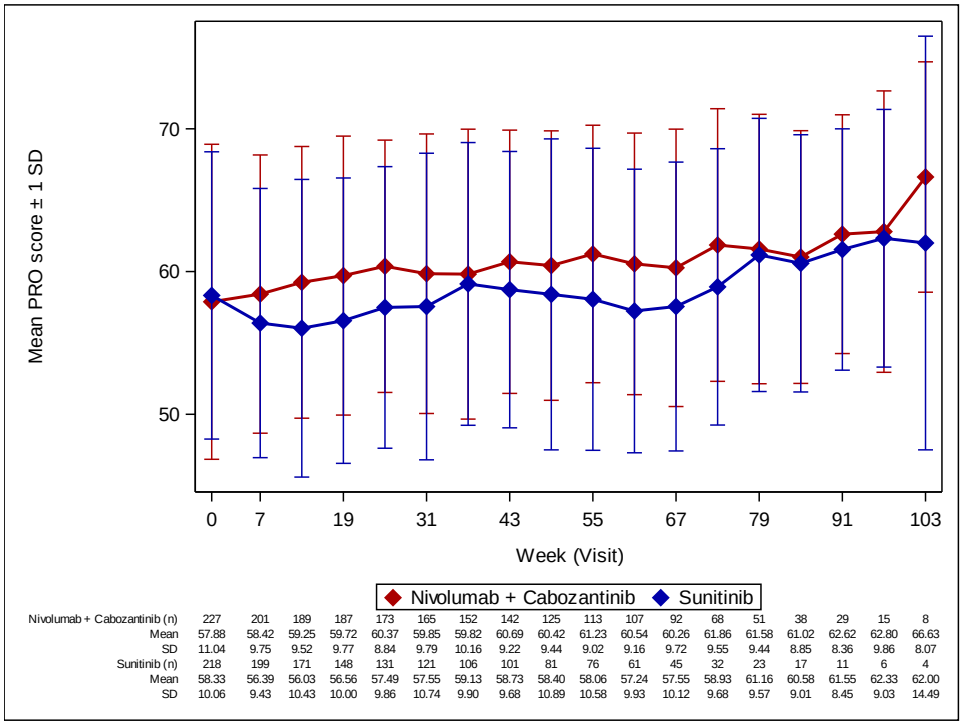


Abbildung 31: Verlauf der tatsächlichen Werte des FKSI-19 in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D2

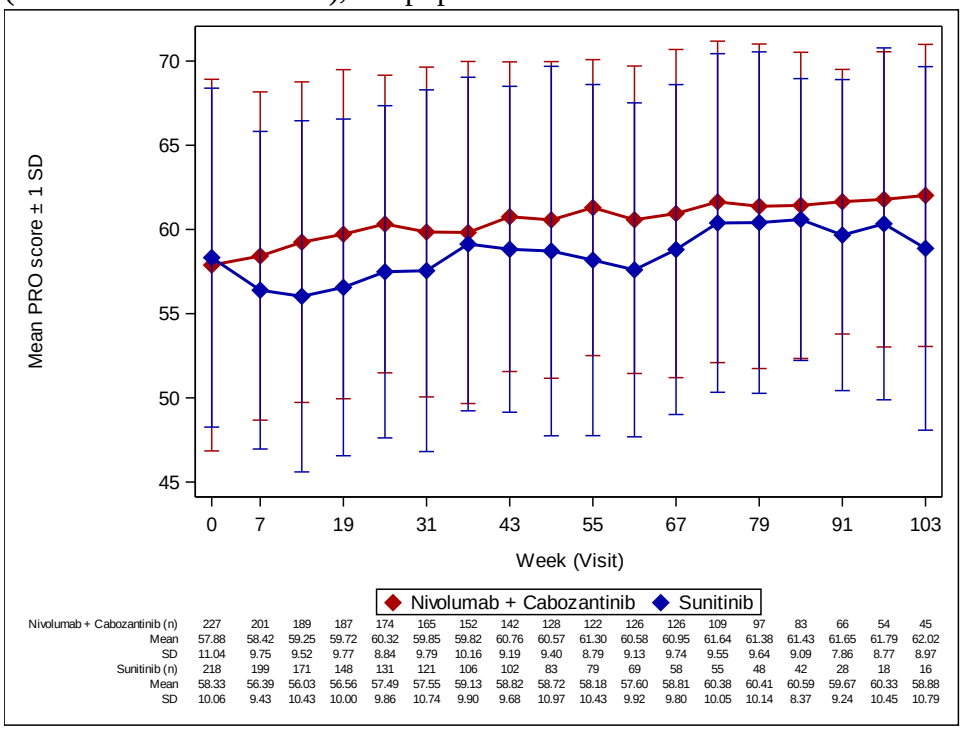


Abbildung 32: Verlauf der tatsächlichen Werte des FKSI-19 in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D2

Tabelle 4-24: Ergebnisse für die mittlere Veränderung der Teilskala FKSI-DRS-Physical aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: CheckMate 9ER Endpunkt	**Cabozantinib + Nivolumab**		**Sunitinib**		**Behandlungseffekt**	
	N MW (SD) zu Studienbeginn	**N LS-MW (SE) zum Auswertungszeitpunkt**	**N MW (SD) zu Studienbeginn**	**N LS-MW (SE) zum Auswertungszeitpunkt**	**Unterschied LS-MW [95 %-KI]**	**Unterschied Hedges's g [95 %-KI]**
Gesamtpopulation						
Datenschnitt vom 10.09.2020						
FKSI-DRS-Physical	296 38,53 (6,83)	296 0,57 (0,23)	285 38,46 (6,42)	285 −0,92 (0,28)	1,49 [0,88; 2,09]	0,35 [0,18; 0,51]
Datenschnitt vom 30.03.2020						
FKSI-DRS-Physical	296 38,53 (6,83)	296 0,55 (0,24)	285 38,46 (6,42)	285 −1,16 (0,29)	1,71 [1,07; 2,36]	0,38 [0,21; 0,54]
Subpopulation D1						
Datenschnitt vom 10.09.2020						
FKSI-DRS-Physical	69 40,28 (5,55)	69 −1,99 (0,38)	67 39,97 (5,48)	67 −2,49 (0,43)	0,49 [−0,48; 1,47]	0,15 [−0,19; 0,49]
Datenschnitt vom 30.03.2020						
FKSI-DRS-Physical	69 40,28 (5,55)	69 −1,91 (0,39)	67 39,97 (5,48)	67 −2,71 (0,43)	0,80 [−0,19; 1,78]	0,24 [−0,10; 0,58]
Subpopulation D2						
Datenschnitt vom 10.09.2020						
FKSI-DRS-Physical	227 38,00 (7,10)	227 1,41 (0,28)	218 37,99 (6,62)	218 −0,54 (0,35)	1,95 [1,22; 2,68]	0,42 [0,23; 0,61]
Datenschnitt vom 30.03.2020						
FKSI-DRS-Physical	227 38,00 (7,10)	227 1,41 (0,30)	218 37,99 (6,62)	218 −0,65 (0,37)	2,05 [1,27; 2,84]	0,42 [0,23; 0,61]

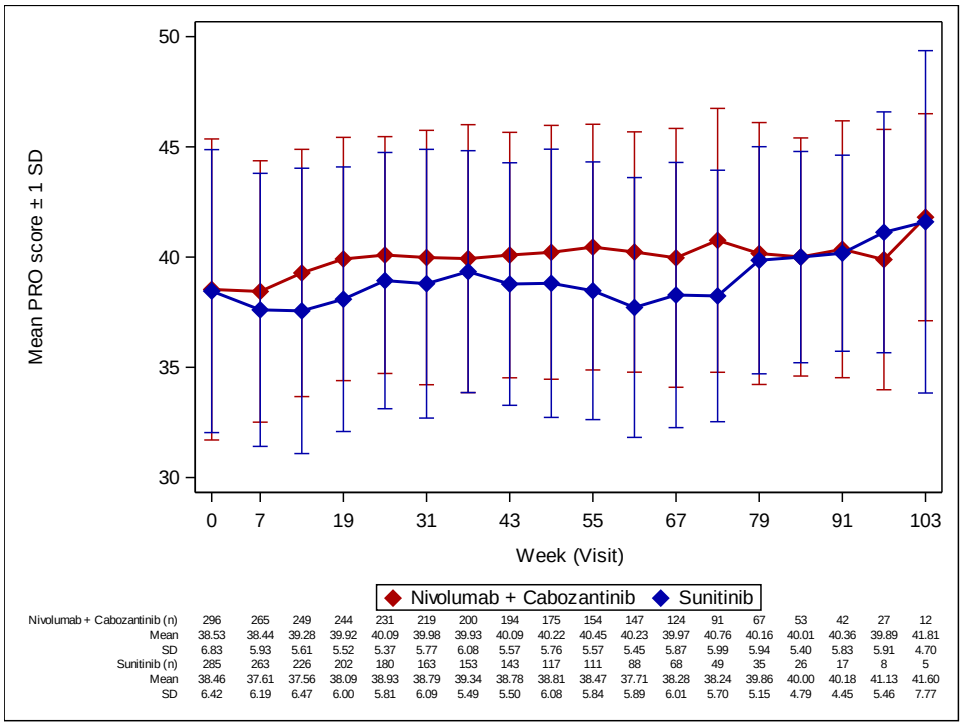
Studie: CheckMate 9ER **Endpunkt**	**Cabozantinib + Nivolumab**		**Sunitinib**		**Behandlungseffekt**	
	N **MW (SD) zu Studienbeginn**	**N** **LS-MW (SE) zum Auswertungszeitpunkt**	**N** **MW (SD) zu Studienbeginn**	**N** **LS-MW (SE) zum Auswertungszeitpunkt**	**Unterschied LS-MW [95 %-KI]**	**Unterschied Hedges's g [95 %-KI]**
Abkürzungen: DRS: Disease-Related Symptoms; FKSI: Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index; KI: Konfidenzintervall, LS: Least-Squares (kleinste Quadrate), N: Anzahl, MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.						

Für die Gesamtpopulation ergab sich im Cabozantinib + Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm für die Teilskala FKSI-DRS-Physical eine signifikante Verbesserung mit einer LS-Means Differenz von 1,49 [0,88; 2,09] (Datenschnitt vom 10.09.2020) und 1,71 [1,07; 2,36] (Datenschnitt vom 30.03.2020), für die Hedges's g mit 0,35 [0,18; 0,51] (Datenschnitt vom 10.09.2020) bzw. 0,38 [0,21; 0,54] (Datenschnitt vom 30.03.2020) für den Datenschnitt vom 30.03.2020 die klinische Relevanz erreichte.

Die Ergebnisse in den Subpopulationen sind gleichgerichtet.

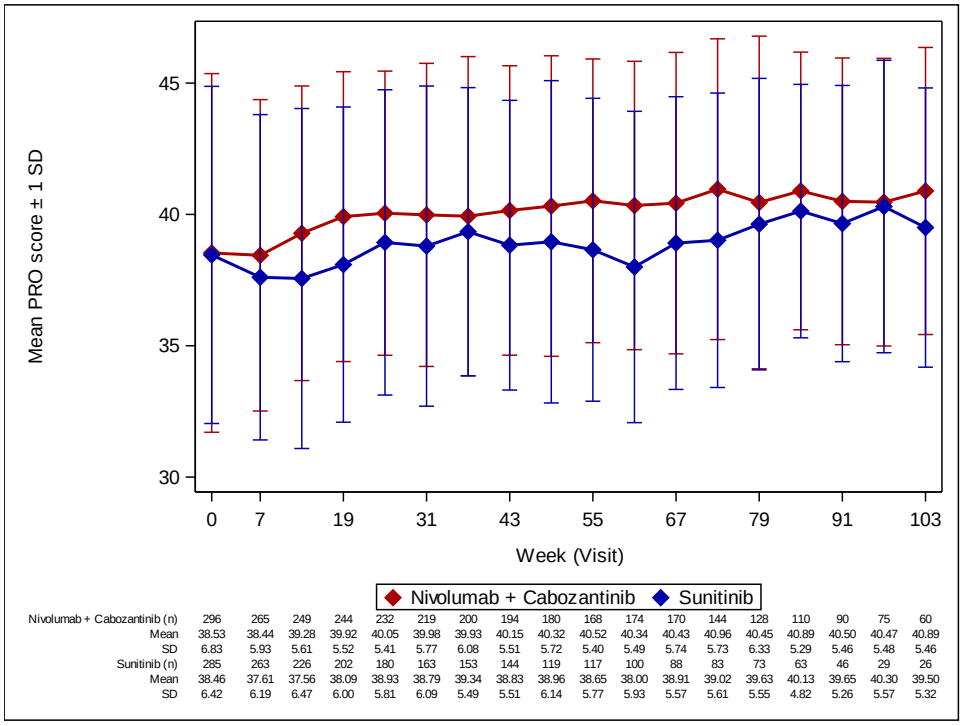
Für Subpopulation D1 ergab sich im Cabozantinib + Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm für die Teilskala FKSI-DRS-Physical eine numerische Verbesserung mit einer LS-Means Differenz von 0,49 [−0,48; 1,47] (Datenschnitt vom 10.09.2020) und 0,80 [−0,19; 1,78] (Datenschnitt vom 30.03.2020) (mit Hedges's g 0,15 [−0,19; 0,49] (Datenschnitt vom 10.09.2020) bzw. 0,24 [−0,10; 0,58] (Datenschnitt vom 30.03.2020)).

Für Subpopulation D2 ergab sich im Cabozantinib + Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm für die Teilskala FKSI-DRS-Physical eine signifikante Verbesserung mit einer LS-Means Differenz von 1,95 [1,22; 2,68] (Datenschnitt vom 10.09.2020) und 2,05 [1,27; 2,84] (Datenschnitt vom 30.03.2020), für die Hedges's g mit 0,42 [0,23; 0,61] (Datenschnitt vom 10.09.2020) bzw. 0,42 [0,23; 0,61] (Datenschnitt vom 30.03.2020) die klinische Relevanz zeigt.



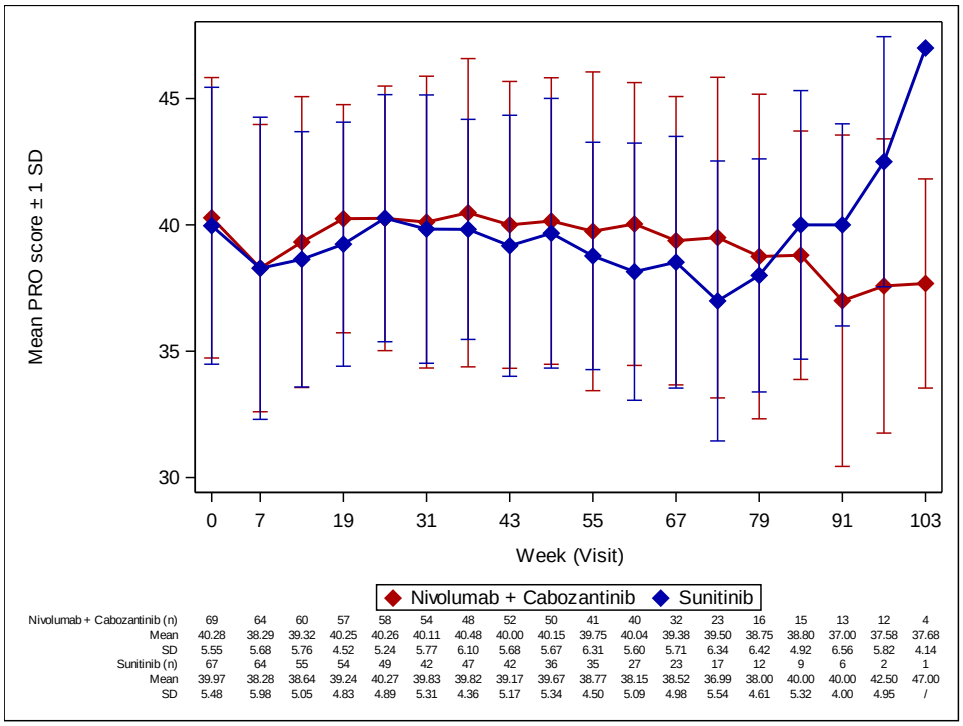
Nivolumab + Cabozantinib (n)	296	265	249	244	231	219	200	194	175	154	147	124	91	67	53	42	27	12
Mean	38.53	38.44	39.28	39.92	40.09	39.98	39.93	40.09	40.22	40.45	40.23	39.97	40.76	40.16	40.01	40.36	39.89	41.81
SD	6.83	5.93	5.61	5.52	5.37	5.77	6.08	5.57	5.76	5.57	5.45	5.87	5.99	5.94	5.40	5.83	5.91	4.70
Sunitinib (n)	285	263	226	202	180	163	153	143	117	111	88	68	49	35	26	17	8	5
Mean	38.46	37.61	37.56	38.09	38.93	38.79	39.34	38.78	38.81	38.47	37.71	38.28	38.24	39.86	40.00	40.18	41.13	41.60
SD	6.42	6.19	6.47	6.00	5.81	6.09	5.49	5.50	6.08	5.84	5.89	6.01	5.70	5.15	4.79	4.45	5.46	7.77

Abbildung 33: Verlauf der tatsächlichen Werte des FKSI-DRS-Physical in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Gesamtpopulation



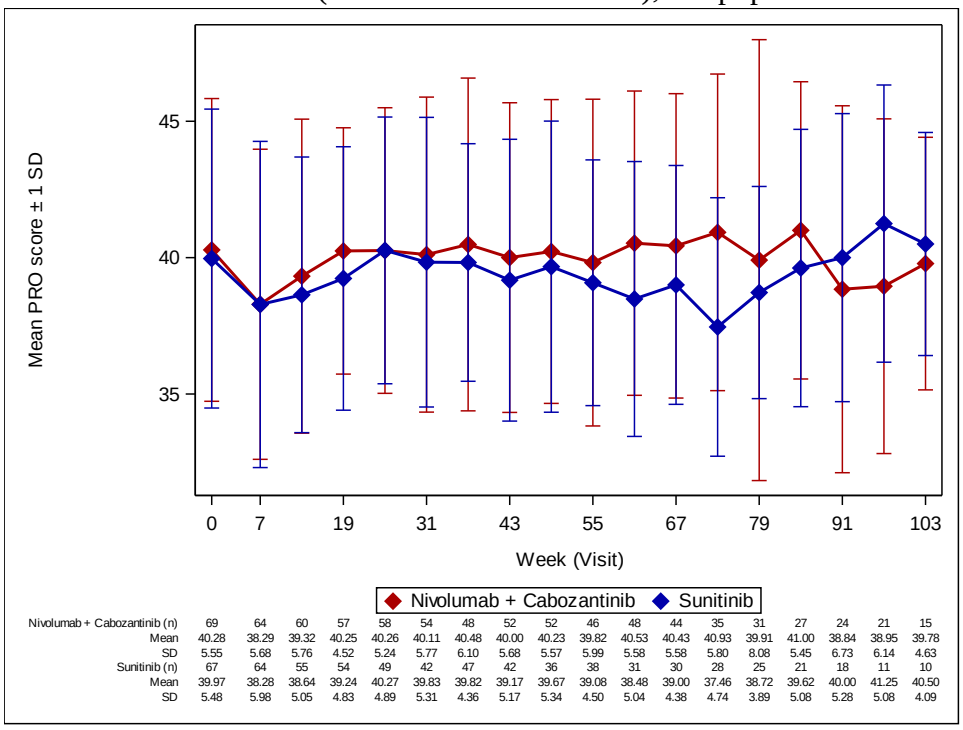
Nivolumab + Cabozantinib (n)	296	265	249	244	232	219	200	194	180	168	174	170	144	128	110	90	75	60
Mean	38.53	38.44	39.28	39.92	40.05	39.98	39.93	40.15	40.32	40.52	40.34	40.43	40.96	40.45	40.89	40.50	40.47	40.89
SD	6.83	5.93	5.61	5.52	5.41	5.77	6.08	5.51	5.72	5.40	5.49	5.74	5.73	6.33	5.29	5.46	5.48	5.46
Sunitinib (n)	285	263	226	202	180	163	153	144	119	117	100	88	83	73	63	46	29	26
Mean	38.46	37.61	37.56	38.09	38.93	38.79	39.34	38.83	38.96	38.65	38.00	38.91	39.02	39.63	40.13	39.65	40.30	39.50
SD	6.42	6.19	6.47	6.00	5.81	6.09	5.49	5.51	6.14	5.77	5.93	5.57	5.61	5.55	4.82	5.26	5.57	5.32

Abbildung 34: Verlauf der tatsächlichen Werte des FKSI-DRS-Physical in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Gesamtpopulation



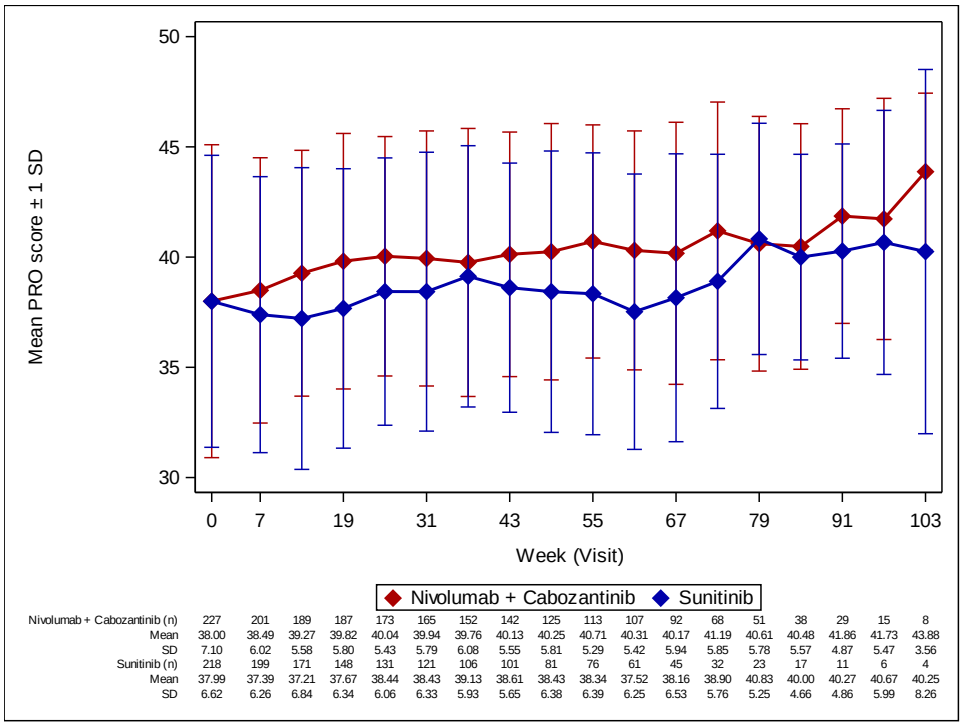
Nivolumab + Cabozantinib (n)	69	64	60	57	58	54	48	52	50	41	40	32	23	16	15	13	12	4
Mean	40.28	38.29	39.32	40.25	40.26	40.11	40.48	40.00	40.15	39.75	40.04	39.38	39.50	38.75	38.80	37.00	37.58	37.68
SD	5.55	5.68	5.76	4.52	5.24	5.77	6.10	5.68	5.67	6.31	5.60	5.71	6.34	6.42	4.92	6.56	5.82	4.14
Sunitinib (n)	67	64	55	54	49	42	47	42	36	35	27	23	17	12	9	6	2	1
Mean	39.97	38.28	38.64	39.24	40.27	39.83	39.82	39.17	39.67	38.77	38.15	38.52	36.99	38.00	40.00	40.00	42.50	47.00
SD	5.48	5.98	5.05	4.83	4.89	5.31	4.36	5.17	5.34	4.50	5.09	4.98	5.54	4.61	5.32	4.00	4.95	/

Abbildung 35: Verlauf der tatsächlichen Werte des FKSI-DRS-Physical in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D1



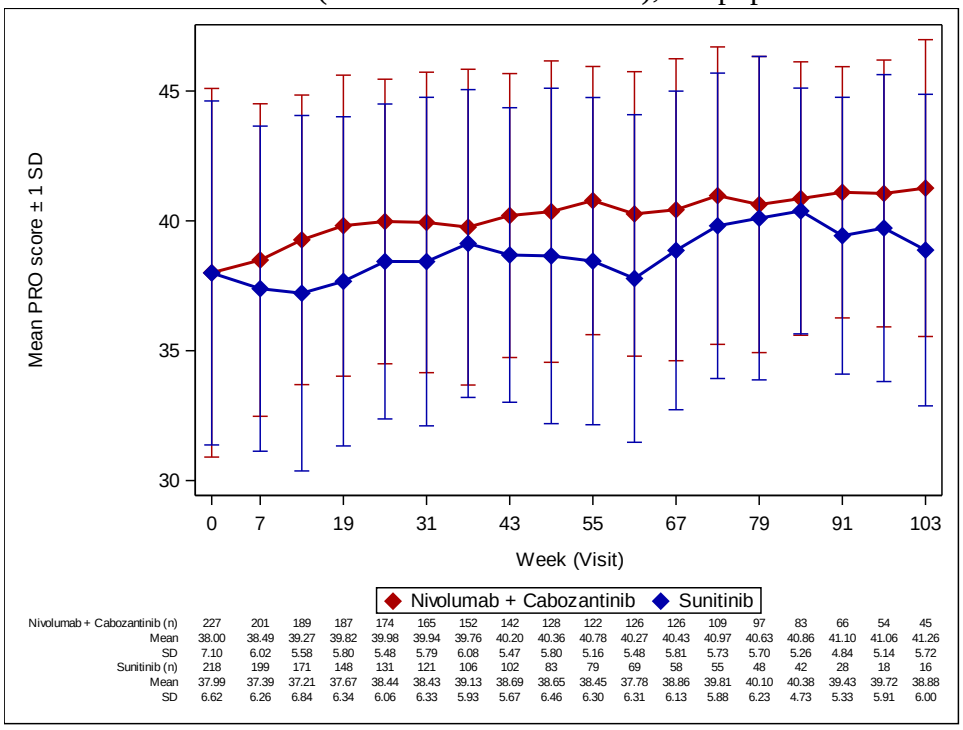
Nivolumab + Cabozantinib (n)	69	64	60	57	58	54	48	52	52	46	48	44	35	31	27	24	21	15
Mean	40.28	38.29	39.32	40.25	40.26	40.11	40.48	40.00	40.23	39.82	40.53	40.43	40.93	39.91	41.00	38.84	38.95	39.78
SD	5.55	5.68	5.76	4.52	5.24	5.77	6.10	5.68	5.57	5.99	5.58	5.58	5.80	8.08	5.45	6.73	6.14	4.63
Sunitinib (n)	67	64	55	54	49	42	47	42	36	38	31	30	28	25	21	18	11	10
Mean	39.97	38.28	38.64	39.24	40.27	39.83	39.82	39.17	39.67	39.08	38.48	39.00	37.46	38.72	39.62	40.00	41.25	40.50
SD	5.48	5.98	5.05	4.83	4.89	5.31	4.36	5.17	5.34	4.50	5.04	4.38	4.74	3.89	5.08	5.28	5.08	4.09

Abbildung 36: Verlauf der tatsächlichen Werte des FKSI-DRS-Physical in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D1



Nivolumab + Cabozantinib (n)	227	201	189	187	173	165	152	142	125	113	107	92	68	51	38	29	15	8
Mean	38.00	38.49	39.27	39.82	40.04	39.94	39.76	40.13	40.25	40.71	40.31	40.17	41.19	40.61	40.48	41.86	41.73	43.88
SD	7.10	6.02	5.58	5.80	5.43	5.79	6.08	5.55	5.81	5.29	5.42	5.94	5.85	5.78	5.57	4.87	5.47	3.56
Sunitinib (n)	218	199	171	148	131	121	106	101	81	76	61	45	32	23	17	11	6	4
Mean	37.99	37.39	37.21	37.67	38.44	38.43	39.13	38.61	38.43	38.34	37.52	38.16	38.90	40.83	40.00	40.27	40.67	40.25
SD	6.62	6.26	6.84	6.34	6.06	6.33	5.93	5.65	6.38	6.39	6.25	6.53	5.76	5.25	4.66	4.86	5.99	8.26

Abbildung 37: Verlauf der tatsächlichen Werte des FKSI-DRS-Physical in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D2



Nivolumab + Cabozantinib (n)	227	201	189	187	174	165	152	142	128	122	126	126	109	97	83	66	54	45
Mean	38.00	38.49	39.27	39.82	39.98	39.94	39.76	40.20	40.36	40.78	40.27	40.43	40.97	40.63	40.86	41.10	41.06	41.26
SD	7.10	6.02	5.58	5.80	5.48	5.79	6.08	5.47	5.80	5.16	5.48	5.81	5.73	5.70	5.26	4.84	5.14	5.72
Sunitinib (n)	218	199	171	148	131	121	106	102	83	79	69	58	55	48	42	28	18	16
Mean	37.99	37.39	37.21	37.67	38.44	38.43	39.13	38.69	38.65	38.45	37.78	38.86	39.81	40.10	40.38	39.43	39.72	38.88
SD	6.62	6.26	6.84	6.34	6.06	6.33	5.93	5.67	6.46	6.30	6.31	6.13	5.88	6.23	4.73	5.33	5.91	6.00

Abbildung 38: Verlauf der tatsächlichen Werte des FKSI-DRS-Physical in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D2

Tabelle 4-25: Ergebnisse für die mittlere Veränderung der Teilskala FKSI-DRS-Emotional aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: CheckMate 9ER **Endpunkt**	**Cabozantinib + Nivolumab**		**Sunitinib**		**Behandlungseffekt**	
	N **MW (SD) zu Studienbeginn**	**N** **LS-MW (SE) zum Auswertungszeitpunkt**	**N** **MW (SD) zu Studienbeginn**	**N** **LS-MW (SE) zum Auswertungszeitpunkt**	**Unterschied LS-MW [95 %-KI]**	**Unterschied Hedges's g [95 %-KI]**
Gesamtpopulation						
Datenschnitt vom 10.09.2020						
FKSI-DRS-Emotional	296 40,77 (7,32)	296 0,99 (0,25)	285 40,55 (6,99)	285 −0,67 (0,30)	1,66 [1,00; 2,31]	0,36 [0,19; 0,52]
Datenschnitt vom 30.03.2020						
FKSI-DRS-Emotional	296 40,77 (7,32)	296 0,99 (0,26)	285 40,55 (6,99)	285 −0,90 (0,31)	1,89 [1,20; 2,59]	0,39 [0,22; 0,55]
Subpopulation D1						
Datenschnitt vom 10.09.2020						
FKSI-DRS-Emotional	69 42,52 (6,04)	69 −1,47 (0,42)	67 42,23 (6,12)	67 −1,93 (0,47)	0,46 [−0,60; 1,53]	0,13 [−0,21; 0,47]
Datenschnitt vom 30.03.2020						
FKSI-DRS-Emotional	69 42,52 (6,04)	69 −1,33 (0,42)	67 42,23 (6,12)	67 −2,19 (0,46)	0,87 [−0,19; 1,93]	0,24 [−0,10; 0,58]
Subpopulation D2						
Datenschnitt vom 10.09.2020						
FKSI-DRS-Emotional	227 40,24 (7,60)	227 1,77 (0,31)	218 40,03 (7,18)	218 −0,43 (0,38)	2,19 [1,40; 2,99]	0,43 [0,24; 0,62]
Datenschnitt vom 30.03.2020						
FKSI-DRS-Emotional	227	227	218	218	2,27 [1,42; 3,11]	0,43 [0,24; 0,61]

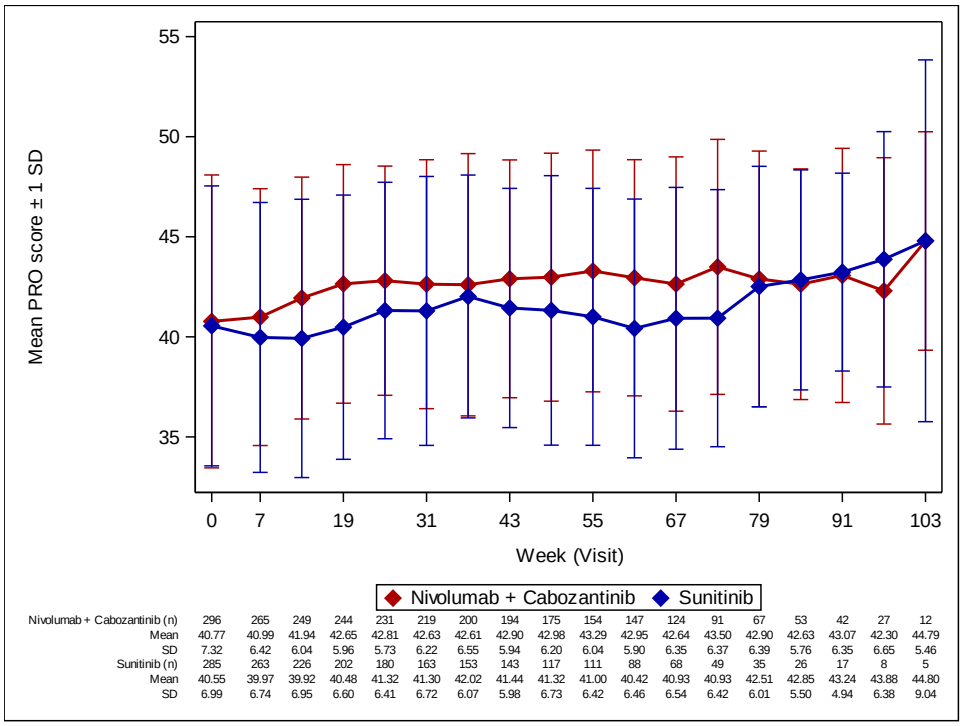
Studie: CheckMate 9ER **Endpunkt**	**Cabozantinib + Nivolumab**		**Sunitinib**		**Behandlungseffekt**	
	N **MW (SD) zu Studienbeginn**	**N** **LS-MW (SE) zum Auswertungszeitpunkt**	**N** **MW (SD) zu Studienbeginn**	**N** **LS-MW (SE) zum Auswertungszeitpunkt**	**Unterschied LS-MW [95 %-KI]**	**Unterschied Hedges's g [95 %-KI]**
	40,24 (7,60)	1,79 (0,32)	40,03 (7,18)	−0,48 (0,39)		
Abkürzungen: DRS: Disease-Related Symptoms; FKSI: Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index; KI: Konfidenzintervall, LS: Least-Squares (kleinste Quadrate), N: Anzahl, MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.						

Für die Gesamtpopulation ergab sich im Cabozantinib + Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm für die Teilskala FKSI-DRS-Emotional eine signifikante Verbesserung mit einer LS-Means Differenz von 1,66 [1,00; 2,31] (Datenschnitt vom 10.09.2020) und 1,89 [1,20; 2,59] (Datenschnitt vom 30.03.2020), für die Hedges's g mit 0,36 [0,19; 0,52] (Datenschnitt vom 10.09.2020) bzw. 0,39 [0,22; 0,55] (Datenschnitt vom 30.03.2020) für den Datenschnitt vom 30.03.2020 die klinische Relevanz erreichte.

Die Ergebnisse in den Subpopulationen sind gleichgerichtet.

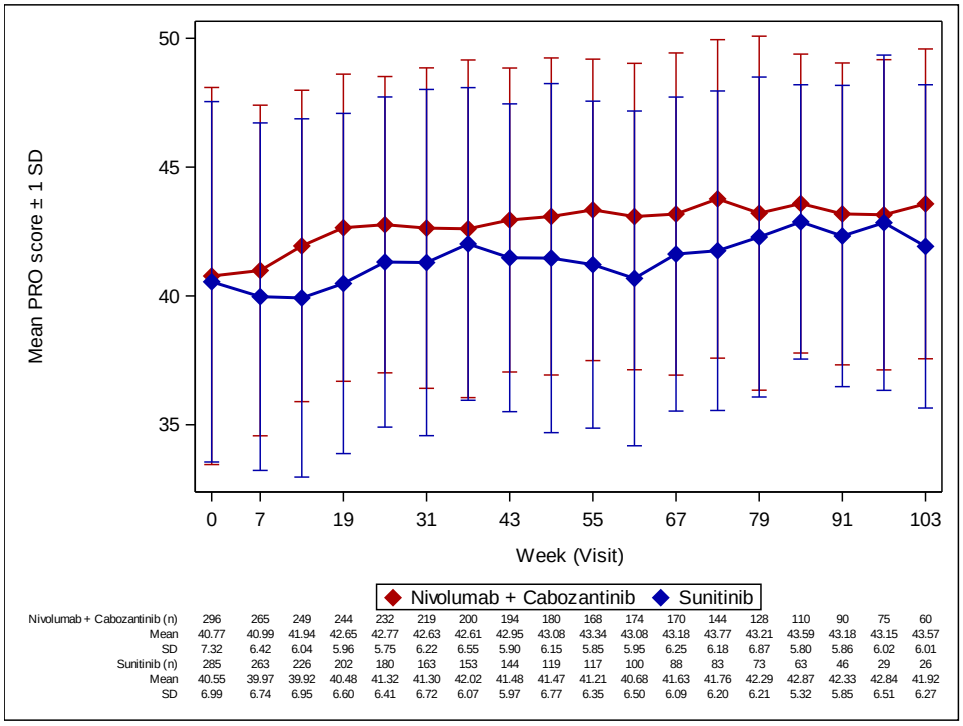
Für Subpopulation D1 ergab sich im Cabozantinib + Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm für die Teilskala FKSI-DRS-Emotional eine numerische Verbesserung mit einer LS-Means Differenz von 0,46 [−0,60; 1,53] (Datenschnitt vom 10.09.2020) und 0,87 [−0,19; 1,93] (Datenschnitt vom 30.03.2020) (mit Hedges's g 0,13 [−0,21; 0,47] (Datenschnitt vom 10.09.2020) bzw. 0,24 [−0,10; 0,58] (Datenschnitt vom 30.03.2020)).

Für Subpopulation D2 ergab sich im Cabozantinib + Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm für die Teilskala FKSI-DRS-Emotional eine signifikante Verbesserung mit einer LS-Means Differenz von 2,19 [1,40; 2,99] (Datenschnitt vom 10.09.2020) und 2,27 [1,42; 3,11] (Datenschnitt vom 30.03.2020), für die Hedges's g mit 0,43 [0,24; 0,62] (Datenschnitt vom 10.09.2020) bzw. 0,43 [0,24; 0,61] (Datenschnitt vom 30.03.2020) die klinische Relevanz zeigt.



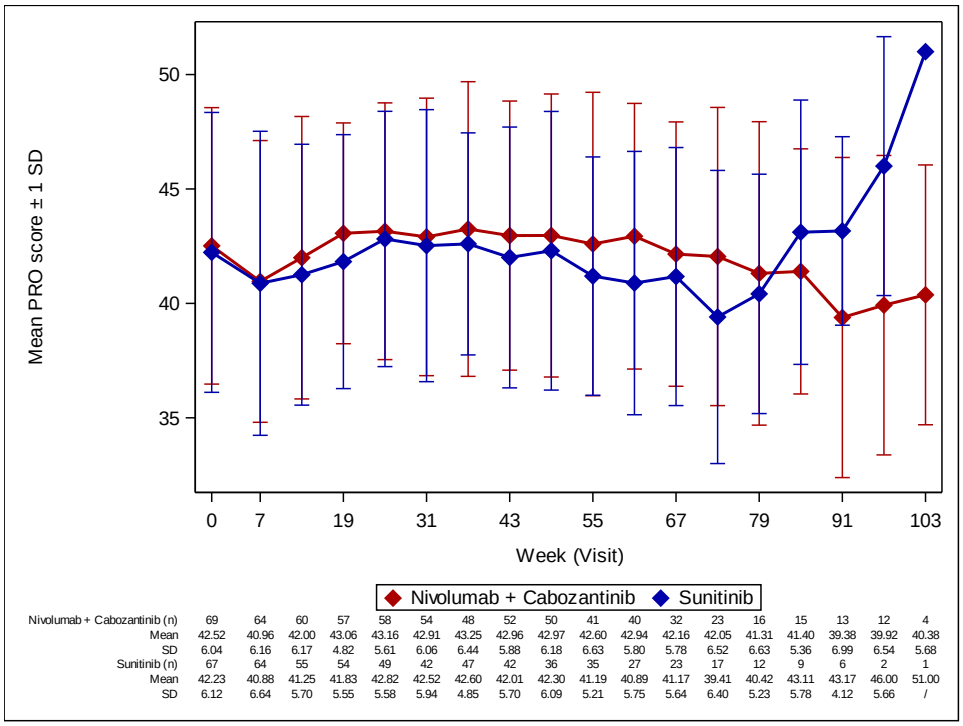
Nivolumab + Cabozantinib (n)	296	265	249	244	231	219	200	194	175	154	147	124	91	67	53	42	27	12
Mean	40.77	40.99	41.94	42.65	42.81	42.63	42.61	42.90	42.98	43.29	42.95	42.64	43.50	42.90	42.63	43.07	42.30	44.79
SD	7.32	6.42	6.04	5.96	5.73	6.22	6.55	5.94	6.20	6.04	5.90	6.35	6.37	6.39	5.76	6.35	6.65	5.46
Sunitinib (n)	285	263	226	202	180	163	153	143	117	111	88	68	49	35	26	17	8	5
Mean	40.55	39.97	39.92	40.48	41.32	41.30	42.02	41.44	41.32	41.00	40.42	40.93	40.93	42.51	42.85	43.24	43.88	44.80
SD	6.99	6.74	6.95	6.60	6.41	6.72	6.07	5.98	6.73	6.42	6.46	6.54	6.42	6.01	5.50	4.94	6.38	9.04

Abbildung 39: Verlauf der tatsächlichen Werte des FKSI-DRS-Emotional in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Gesamtpopulation



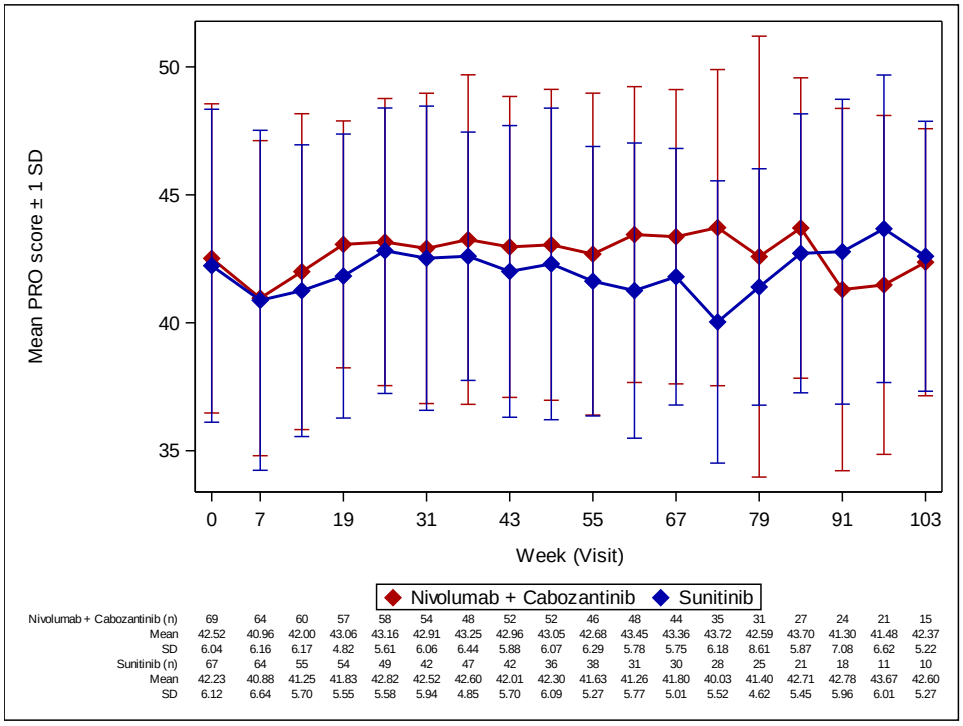
Nivolumab + Cabozantinib (n)	296	265	249	244	232	219	200	194	180	168	174	170	144	128	110	90	75	60
Mean	40.77	40.99	41.94	42.65	42.77	42.63	42.61	42.95	43.08	43.34	43.08	43.18	43.77	43.21	43.59	43.18	43.15	43.57
SD	7.32	6.42	6.04	5.96	5.75	6.22	6.55	5.90	6.15	5.85	5.95	6.25	6.18	6.87	5.80	5.86	6.02	6.01
Sunitinib (n)	285	263	226	202	180	163	153	144	119	117	100	88	83	73	63	46	29	26
Mean	40.55	39.97	39.92	40.48	41.32	41.30	42.02	41.48	41.47	41.21	40.68	41.63	41.76	42.29	42.87	42.33	42.84	41.92
SD	6.99	6.74	6.95	6.60	6.41	6.72	6.07	5.97	6.77	6.35	6.50	6.09	6.20	6.21	5.32	5.85	6.51	6.27

Abbildung 40: Verlauf der tatsächlichen Werte des FKSI-DRS-Emotional in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Gesamtpopulation



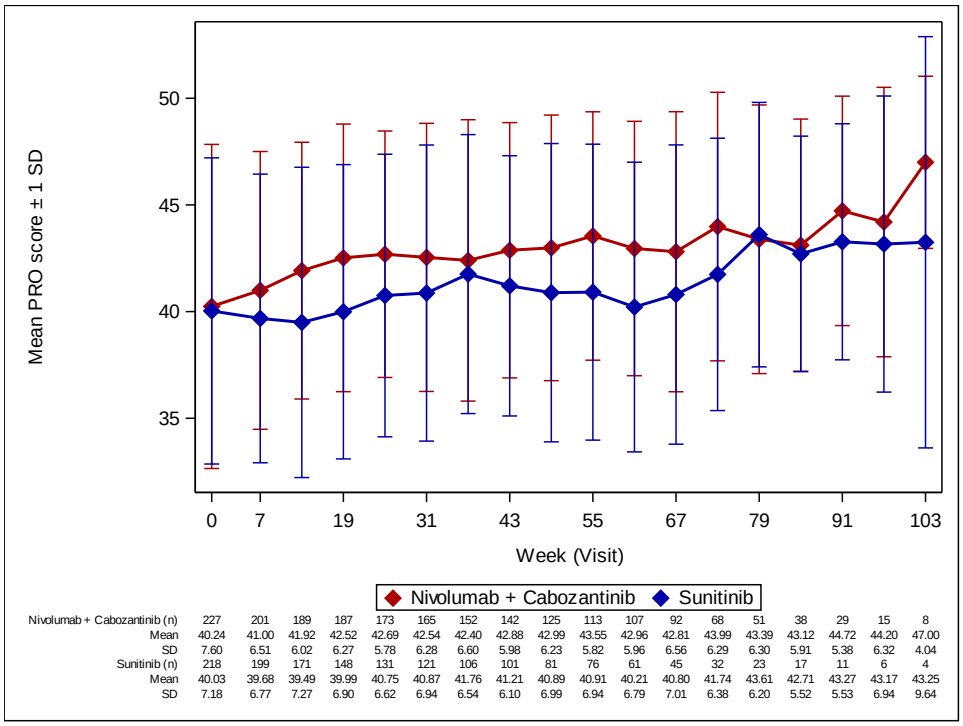
Nivolumab + Cabozantinib (n)	69	64	60	57	58	54	48	52	50	41	40	32	23	16	15	13	12	4
Mean	42.52	40.96	42.00	43.06	43.16	42.91	43.25	42.96	42.97	42.60	42.94	42.16	42.05	41.31	41.40	39.38	39.92	40.38
SD	6.04	6.16	6.17	4.82	5.61	6.06	6.44	5.88	6.18	6.63	5.80	5.78	6.52	6.63	5.36	6.99	6.54	5.68
Sunitinib (n)	67	64	55	54	49	42	47	42	36	35	27	23	17	12	9	6	2	1
Mean	42.23	40.88	41.25	41.83	42.82	42.52	42.60	42.01	42.30	41.19	40.89	41.17	39.41	40.42	43.11	43.17	46.00	51.00
SD	6.12	6.64	5.70	5.55	5.58	5.94	4.85	5.70	6.09	5.21	5.75	5.64	6.40	5.23	5.78	4.12	5.66	/

Abbildung 41: Verlauf der tatsächlichen Werte des FKSI-DRS-Emotional in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D1



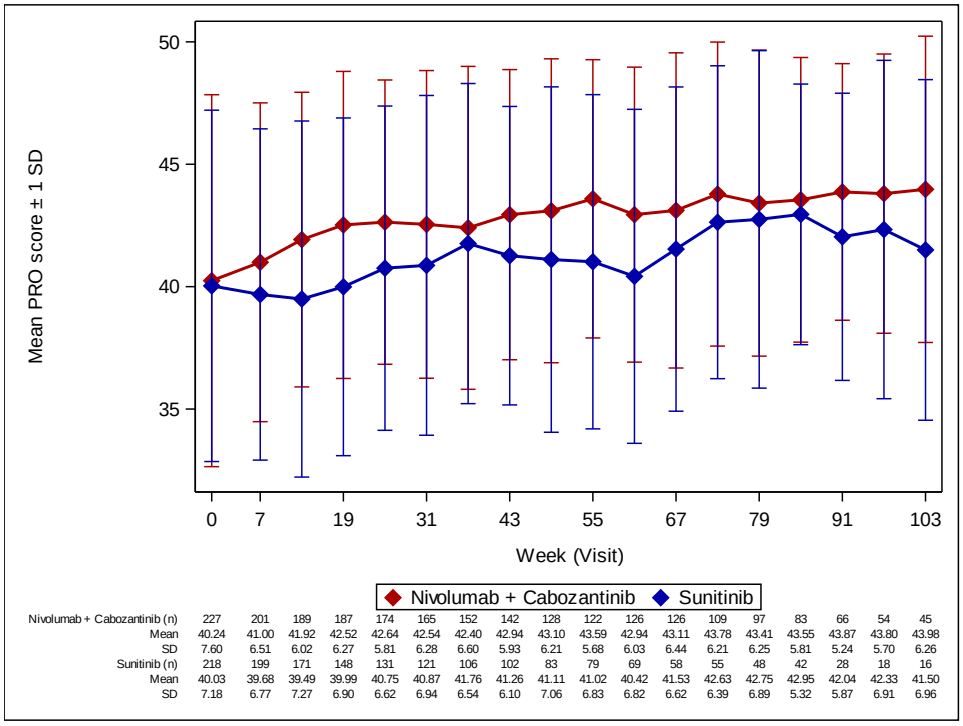
Nivolumab + Cabozantinib (n)	69	64	60	57	58	54	48	52	52	46	48	44	35	31	27	24	21	15
Mean	42.52	40.96	42.00	43.06	43.16	42.91	43.25	42.96	43.05	42.68	43.45	43.36	43.72	42.59	43.70	41.30	41.48	42.37
SD	6.04	6.16	6.17	4.82	5.61	6.06	6.44	5.88	6.07	6.29	5.78	5.75	6.18	8.61	5.87	7.08	6.62	5.22
Sunitinib (n)	67	64	55	54	49	42	47	42	36	38	31	30	28	25	21	18	11	10
Mean	42.23	40.88	41.25	41.83	42.82	42.52	42.60	42.01	42.30	41.63	41.26	41.80	40.03	41.40	42.71	42.78	43.67	42.60
SD	6.12	6.64	5.70	5.55	5.58	5.94	4.85	5.70	6.09	5.27	5.77	5.01	5.52	4.62	5.45	5.96	6.01	5.27

Abbildung 42: Verlauf der tatsächlichen Werte des FKSI-DRS-Emotional in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D1



Nivolumab + Cabozantinib (n)	227	201	189	187	173	165	152	142	125	113	107	92	68	51	38	29	15	8
Mean	40.24	41.00	41.92	42.52	42.69	42.54	42.40	42.88	42.99	43.55	42.96	42.81	43.99	43.39	43.12	44.72	44.20	47.00
SD	7.60	6.51	6.02	6.27	5.78	6.28	6.60	5.98	6.23	5.82	5.96	6.56	6.29	6.30	5.91	5.38	6.32	4.04
Sunitinib (n)	218	199	171	148	131	121	106	101	81	76	61	45	32	23	17	11	6	4
Mean	40.03	39.68	39.49	39.99	40.75	40.87	41.76	41.21	40.89	40.91	40.21	40.80	41.74	43.61	42.71	43.27	43.17	43.25
SD	7.18	6.77	7.27	6.90	6.62	6.94	6.54	6.10	6.99	6.94	6.79	7.01	6.38	6.20	5.52	5.53	6.94	9.64

Abbildung 43: Verlauf der tatsächlichen Werte des FKSI-DRS-Emotional in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D2



Nivolumab + Cabozantinib (n)	227	201	189	187	174	165	152	142	128	122	126	126	109	97	83	66	54	45
Mean	40.24	41.00	41.92	42.52	42.64	42.54	42.40	42.94	43.10	43.59	42.94	43.11	43.78	43.41	43.55	43.87	43.80	43.98
SD	7.60	6.51	6.02	6.27	5.81	6.28	6.60	5.93	6.21	5.68	6.03	6.44	6.21	6.25	5.81	5.24	5.70	6.26
Sunitinib (n)	218	199	171	148	131	121	106	102	83	79	69	58	55	48	42	28	18	16
Mean	40.03	39.68	39.49	39.99	40.75	40.87	41.76	41.26	41.11	41.02	40.42	41.53	42.63	42.75	42.95	42.04	42.33	41.50
SD	7.18	6.77	7.27	6.90	6.62	6.94	6.54	6.10	7.06	6.83	6.82	6.62	6.39	6.89	5.32	5.87	6.91	6.96

Abbildung 44: Verlauf der tatsächlichen Werte des FKSI-DRS-Emotional in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D2

Tabelle 4-26: Ergebnisse für die mittlere Veränderung der Teilskala FKSI-Treatment Side Effects aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: CheckMate 9ER **Endpunkt**	**Cabozantinib + Nivolumab**		**Sunitinib**		**Behandlungseffekt**	
	N **MW (SD) zu Studienbeginn**	**N** **LS-MW (SE) zum Auswertungszeitpunkt**	**N** **MW (SD) zu Studienbeginn**	**N** **LS-MW (SE) zum Auswertungszeitpunkt**	**Unterschied LS-MW [95 %-KI]**	**Unterschied Hedges's g [95 %-KI]**
Gesamtpopulation						
Datenschnitt vom 10.09.2020						
FKSI-Treatment Side Effects	296 11,19 (1,47)	296 −1,28 (0,07)	285 11,15 (1,37)	285 −1,57 (0,09)	0,29 [0,10; 0,48]	0,21 [0,05; 0,38]
Datenschnitt vom 30.03.2020						
FKSI-Treatment Side Effects	296 11,19 (1,47)	296 −1,28 (0,08)	285 11,15 (1,37)	285 −1,59 (0,09)	0,31 [0,11; 0,52]	0,22 [0,05; 0,38]
Subpopulation D1						
Datenschnitt vom 10.09.2020						
FKSI-Treatment Side Effects	69 11,38 (1,22)	69 −1,69 (0,14)	67 11,36 (1,12)	67 −1,78 (0,16)	0,09 [−0,27; 0,45]	0,07 [−0,26; 0,41]
Datenschnitt vom 30.03.2020						
FKSI-Treatment Side Effects	69 11,38 (1,22)	69 −1,71 (0,16)	67 11,36 (1,12)	67 −1,80 (0,17)	0,09 [−0,31; 0,50]	0,07 [−0,27; 0,41]
Subpopulation D2						
Datenschnitt vom 10.09.2020						
FKSI-Treatment Side Effects	227 11,13 (1,53)	227 −1,18 (0,09)	218 11,09 (1,43)	218 −1,55 (0,11)	0,37 [0,14; 0,60]	0,26 [0,07; 0,44]

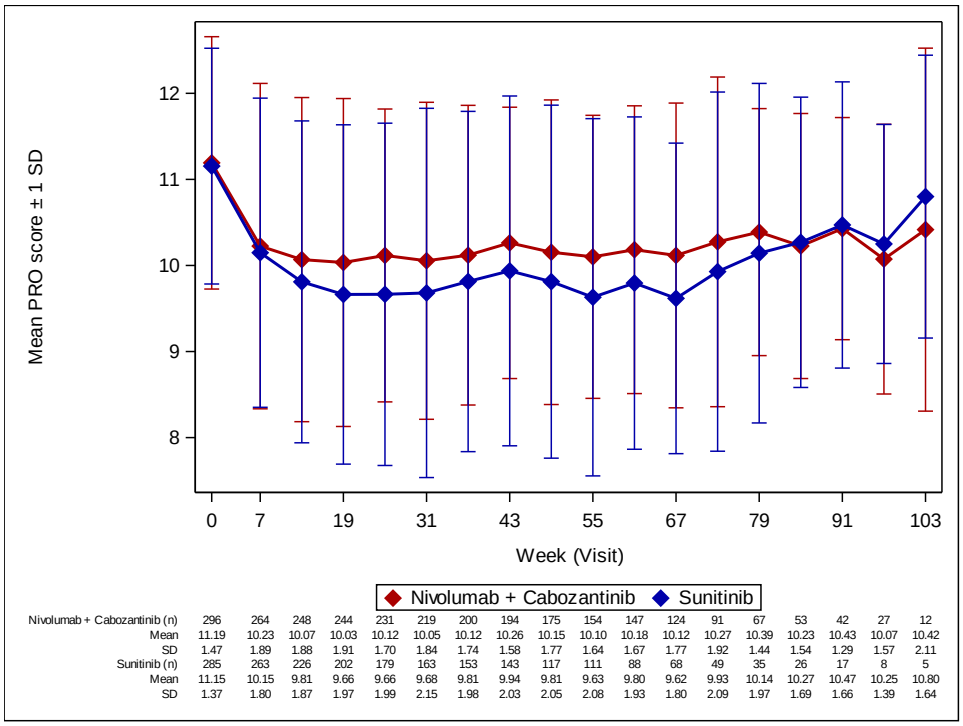
Studie: CheckMate 9ER **Endpunkt**	**Cabozantinib + Nivolumab**		**Sunitinib**		**Behandlungseffekt**	
	N **MW (SD) zu Studienbeginn**	**N** **LS-MW (SE) zum Auswertungszeitpunkt**	**N** **MW (SD) zu Studienbeginn**	**N** **LS-MW (SE) zum Auswertungszeitpunkt**	**Unterschied LS-MW [95 %-KI]**	**Unterschied Hedges's g [95 %-KI]**
Datenschnitt vom 30.03.2020						
FKSI-Treatment Side Effects	227 11,13 (1,53)	227 −1,16 (0,09)	218 11,09 (1,43)	218 −1,55 (0,11)	0,39 [0,15; 0,63]	0,26 [0,07; 0,45]
Abkürzungen: FKSI: Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index; KI: Konfidenzintervall, LS: Least-Squares (kleinste Quadrate), N: Anzahl, MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.						

Für die Gesamtpopulation ergab sich im Cabozantinib + Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm für die Teilskala FKSI-Treatment Side Effects eine signifikante Verbesserung mit einer LS-Means Differenz von 0,29 [0,10; 0,48] (Datenschnitt vom 10.09.2020) und 0,31 [0,11; 0,52] (Datenschnitt vom 30.03.2020), für die Hedges's g mit 0,21 [0,05; 0,38] (Datenschnitt vom 10.09.2020) bzw. 0,22 [0,05; 0,38] (Datenschnitt vom 30.03.2020) nicht die klinische Relevanz erreichte.

Die Ergebnisse in den Subpopulationen sind gleichgerichtet.

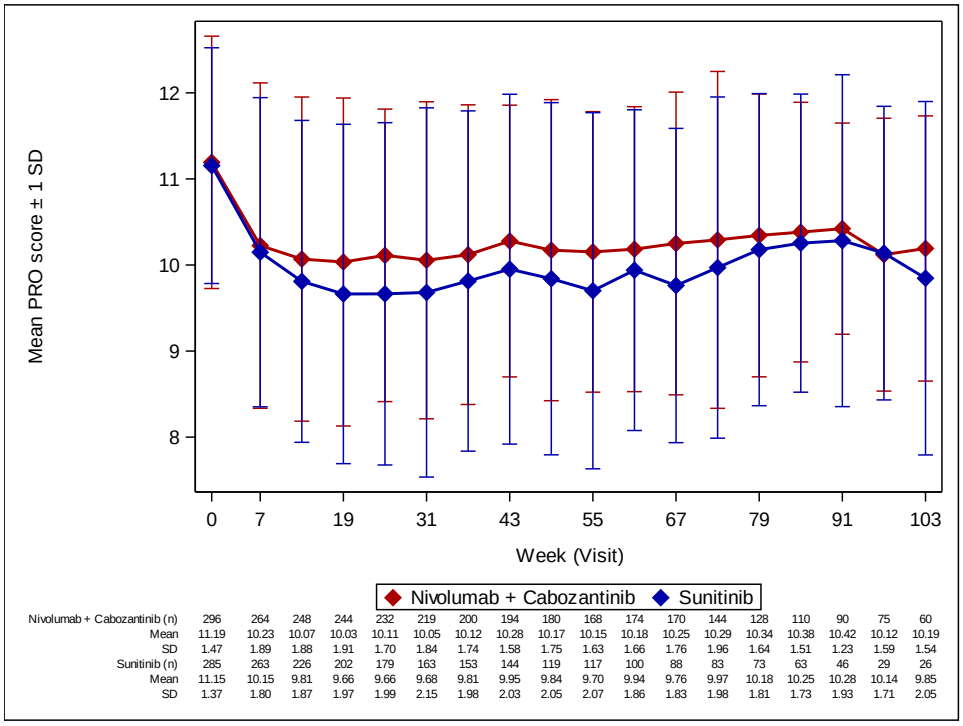
Für Subpopulation D1 ergab sich im Cabozantinib + Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm für die Teilskala FKSI-Treatment Side Effects eine numerische Verbesserung mit einer LS-Means Differenz von 0,09 [−0,27; 0,45] (Datenschnitt vom 10.09.2020) und 0,09 [−0,31; 0,50] (Datenschnitt vom 30.03.2020) (mit Hedges's g 0,07 [−0,26; 0,41] (Datenschnitt vom 10.09.2020) bzw. 0,07 [−0,27; 0,41] (Datenschnitt vom 30.03.2020)).

Für Subpopulation D2 ergab sich im Cabozantinib + Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm für die Teilskala FKSI-Treatment Side Effects eine signifikante Verbesserung mit einer LS-Means Differenz von 0,37 [0,14; 0,60] (Datenschnitt vom 10.09.2020) und 0,39 [0,15; 0,63] (Datenschnitt vom 30.03.2020), für die Hedges's g mit 0,26 [0,07; 0,44] (Datenschnitt vom 10.09.2020) bzw. 0,26 [0,07; 0,45] (Datenschnitt vom 30.03.2020) nicht die klinische Relevanz erreicht.



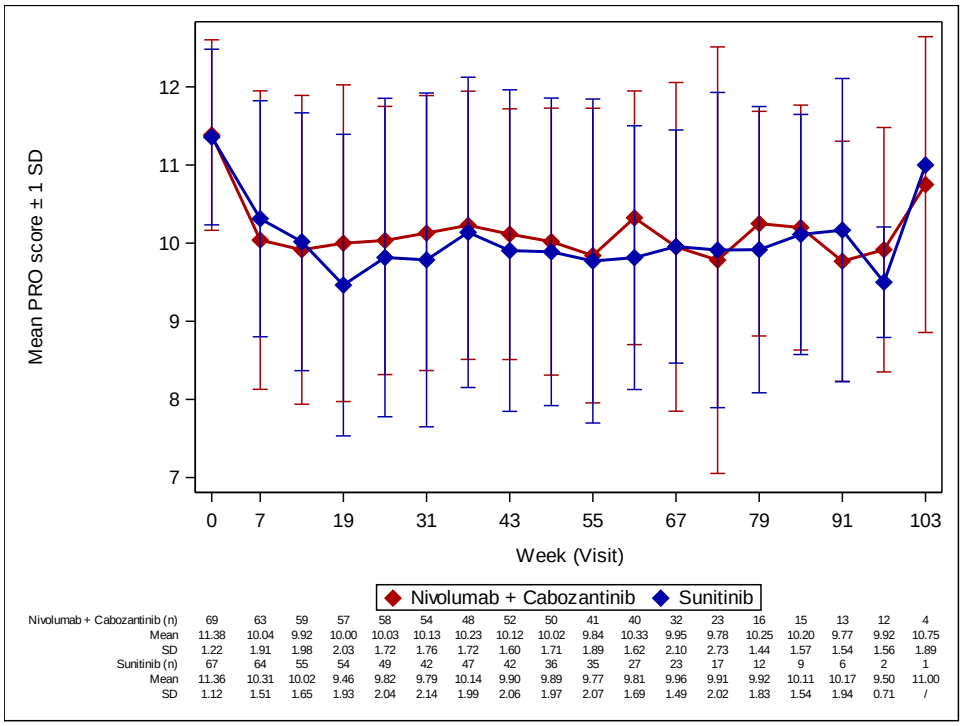
Nivolumab + Cabozantinib (n)	296	264	248	244	231	219	200	194	175	154	147	124	91	67	53	42	27	12
Mean	11.19	10.23	10.07	10.03	10.12	10.05	10.12	10.26	10.15	10.10	10.18	10.12	10.27	10.39	10.23	10.43	10.07	10.42
SD	1.47	1.89	1.88	1.91	1.70	1.84	1.74	1.58	1.77	1.64	1.67	1.77	1.92	1.44	1.54	1.29	1.57	2.11
Sunitinib (n)	285	263	226	202	179	163	153	143	117	111	88	68	49	35	26	17	8	5
Mean	11.15	10.15	9.81	9.66	9.66	9.68	9.81	9.94	9.81	9.63	9.80	9.62	9.93	10.14	10.27	10.47	10.25	10.80
SD	1.37	1.80	1.87	1.97	1.99	2.15	1.98	2.03	2.05	2.08	1.93	1.80	2.09	1.97	1.69	1.66	1.39	1.64

Abbildung 45: Verlauf der tatsächlichen Werte des FKSI-Treatment Side Effects in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Gesamtpopulation



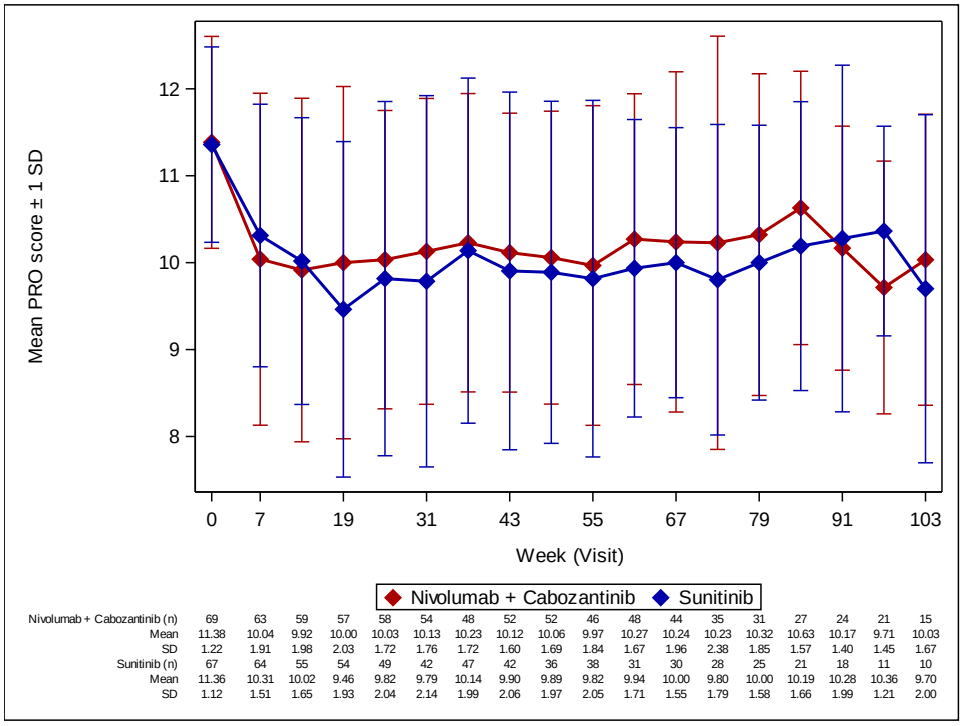
Nivolumab + Cabozantinib (n)	296	264	248	244	232	219	200	194	180	168	174	170	144	128	110	90	75	60
Mean	11.19	10.23	10.07	10.03	10.11	10.05	10.12	10.28	10.17	10.15	10.18	10.25	10.29	10.34	10.38	10.42	10.12	10.19
SD	1.47	1.89	1.88	1.91	1.70	1.84	1.74	1.58	1.75	1.63	1.66	1.76	1.96	1.64	1.51	1.23	1.59	1.54
Sunitinib (n)	285	263	226	202	179	163	153	144	119	117	100	88	83	73	63	46	29	26
Mean	11.15	10.15	9.81	9.66	9.66	9.68	9.81	9.95	9.84	9.70	9.94	9.76	9.97	10.18	10.25	10.28	10.14	9.85
SD	1.37	1.80	1.87	1.97	1.99	2.15	1.98	2.03	2.05	2.07	1.86	1.83	1.98	1.81	1.73	1.93	1.71	2.05

Abbildung 46: Verlauf der tatsächlichen Werte des FKSI-Treatment Side Effects in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Gesamtpopulation



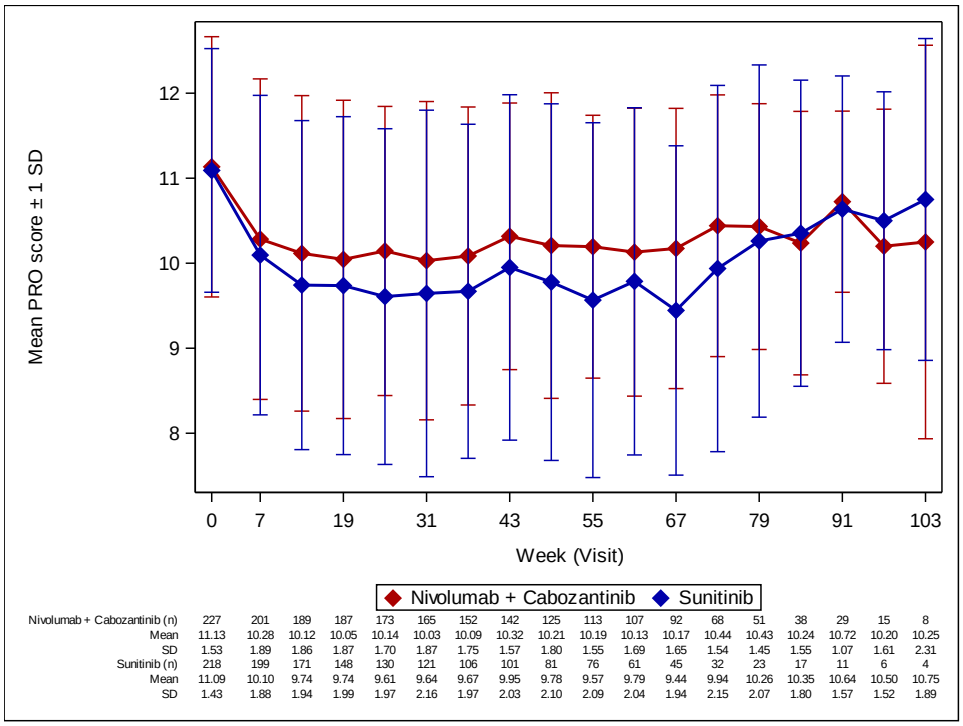
Nivolumab + Cabozantinib (n)	69	63	59	57	58	54	48	52	50	41	40	32	23	16	15	13	12	4
Mean	11.38	10.04	9.92	10.00	10.03	10.13	10.23	10.12	10.02	9.84	10.33	9.95	9.78	10.25	10.20	9.77	9.92	10.75
SD	1.22	1.91	1.98	2.03	1.72	1.76	1.72	1.60	1.71	1.89	1.62	2.10	2.73	1.44	1.57	1.54	1.56	1.89
Sunitinib (n)	67	64	55	54	49	42	47	42	36	35	27	23	17	12	9	6	2	1
Mean	11.36	10.31	10.02	9.46	9.82	9.79	10.14	9.90	9.89	9.77	9.81	9.96	9.91	9.92	10.11	10.17	9.50	11.00
SD	1.12	1.51	1.65	1.93	2.04	2.14	1.99	2.06	1.97	2.07	1.69	1.49	2.02	1.83	1.54	1.94	0.71	/

Abbildung 47: Verlauf der tatsächlichen Werte des FKSI-Treatment Side Effects in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D1



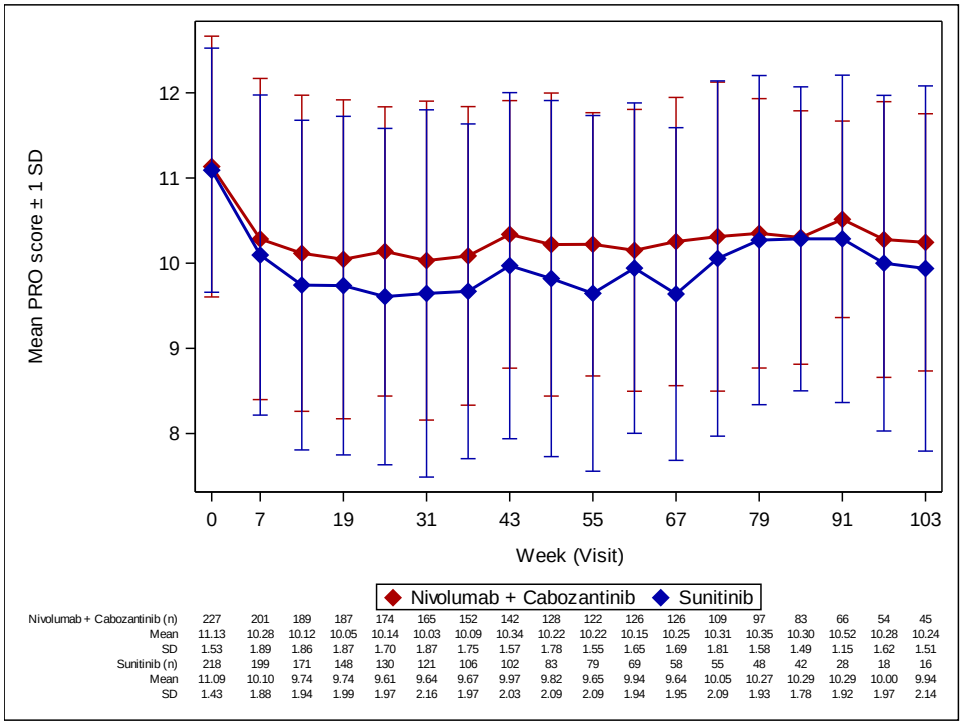
Nivolumab + Cabozantinib (n)	69	63	59	57	58	54	48	52	52	46	48	44	35	31	27	24	21	15
Mean	11.38	10.04	9.92	10.00	10.03	10.13	10.23	10.12	10.06	9.97	10.27	10.24	10.23	10.32	10.63	10.17	9.71	10.03
SD	1.22	1.91	1.98	2.03	1.72	1.76	1.72	1.60	1.69	1.84	1.67	1.96	2.38	1.85	1.57	1.40	1.45	1.67
Sunitinib (n)	67	64	55	54	49	42	47	42	36	38	31	30	28	25	21	18	11	10
Mean	11.36	10.31	10.02	9.46	9.82	9.79	10.14	9.90	9.89	9.82	9.94	10.00	9.80	10.00	10.19	10.28	10.36	9.70
SD	1.12	1.51	1.65	1.93	2.04	2.14	1.99	2.06	1.97	2.05	1.71	1.55	1.79	1.58	1.66	1.99	1.21	2.00

Abbildung 48: Verlauf der tatsächlichen Werte des FKSI-Treatment Side Effects in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D1



Nivolumab + Cabozantinib (n)	227	201	189	187	173	165	152	142	125	113	107	92	68	51	38	29	15	8
Mean	11.13	10.28	10.12	10.05	10.14	10.03	10.09	10.32	10.21	10.19	10.13	10.17	10.44	10.43	10.24	10.72	10.20	10.25
SD	1.53	1.89	1.86	1.87	1.70	1.87	1.75	1.57	1.80	1.55	1.69	1.65	1.54	1.45	1.55	1.07	1.61	2.31
Sunitinib (n)	218	199	171	148	130	121	106	101	81	76	61	45	32	23	17	11	6	4
Mean	11.09	10.10	9.74	9.74	9.61	9.64	9.67	9.95	9.78	9.57	9.79	9.44	9.94	10.26	10.35	10.64	10.50	10.75
SD	1.43	1.88	1.94	1.99	1.97	2.16	1.97	2.03	2.10	2.09	2.04	1.94	2.15	2.07	1.80	1.57	1.52	1.89

Abbildung 49: Verlauf der tatsächlichen Werte des FKSI-Treatment Side Effects in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D2



Nivolumab + Cabozantinib (n)	227	201	189	187	174	165	152	142	128	122	126	126	109	97	83	66	54	45
Mean	11.13	10.28	10.12	10.05	10.14	10.03	10.09	10.34	10.22	10.22	10.15	10.25	10.31	10.35	10.30	10.52	10.28	10.24
SD	1.53	1.89	1.86	1.87	1.70	1.87	1.75	1.57	1.78	1.55	1.65	1.69	1.81	1.58	1.49	1.15	1.62	1.51
Sunitinib (n)	218	199	171	148	130	121	106	102	83	79	69	58	55	48	42	28	18	16
Mean	11.09	10.10	9.74	9.74	9.61	9.64	9.67	9.97	9.82	9.65	9.94	9.64	10.05	10.27	10.29	10.29	10.00	9.94
SD	1.43	1.88	1.94	1.99	1.97	2.16	1.97	2.03	2.09	2.09	1.94	1.95	2.09	1.93	1.78	1.92	1.97	2.14

Abbildung 50: Verlauf der tatsächlichen Werte des FKSI-Treatment Side Effects in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D2

Tabelle 4-27: Ergebnisse für die mittlere Veränderung der Teilskala FKSI-Function/Well-Being aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: CheckMate 9ER **Endpunkt**	**Cabozantinib + Nivolumab**		**Sunitinib**		**Behandlungseffekt**	
	N **MW (SD) zu Studienbeginn**	**N** **LS-MW (SE) zum Auswertungszeitpunkt**	**N** **MW (SD) zu Studienbeginn**	**N** **LS-MW (SE) zum Auswertungszeitpunkt**	**Unterschied LS-MW [95 %-KI]**	**Unterschied Hedges's g [95 %-KI]**
Gesamtpopulation						
Datenschnitt vom 10.09.2020						
FKSI-Function/ Well-Being	296 7,26 (3,43)	296 −0,32 (0,12)	285 7,29 (3,41)	285 −0,59 (0,15)	0,27 [−0,05; 0,59]	0,12 [−0,05; 0,28]
Datenschnitt vom 30.03.2020						
FKSI-Function/ Well-Being	296 7,26 (3,43)	296 −0,32 (0,13)	285 7,29 (3,41)	285 −0,73 (0,16)	0,41 [0,06; 0,75]	0,17 [0,00; 0,33]
Subpopulation D1						
Datenschnitt vom 10.09.2020						
FKSI-Function/ Well-Being	69 8,23 (2,96)	69 −1,01 (0,25)	67 7,78 (3,65)	67 −0,82 (0,28)	−0,19 [−0,82; 0,44]	−0,09 [−0,43; 0,25]
Datenschnitt vom 30.03.2020						
FKSI-Function/ Well-Being	69 8,23 (2,96)	69 −1,05 (0,28)	67 7,78 (3,65)	67 −0,98 (0,31)	−0,07 [−0,78; 0,63]	−0,03 [−0,37; 0,31]
Subpopulation D2						
Datenschnitt vom 10.09.2020						
FKSI-Function/ Well-Being	227 6,96 (3,52)	227 −0,07 (0,14)	218 7,14 (3,32)	218 −0,50 (0,18)	0,43 [0,05; 0,81]	0,18 [−0,01; 0,37]

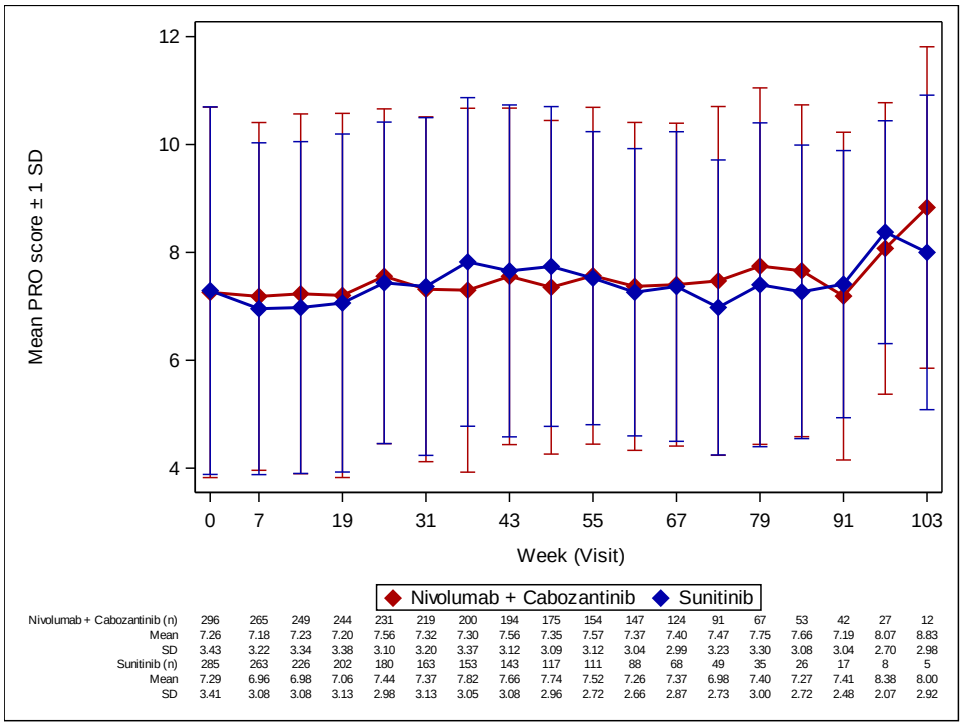
Studie: CheckMate 9ER **Endpunkt**	**Cabozantinib + Nivolumab**		**Sunitinib**		**Behandlungseffekt**	
	N **MW (SD) zu Studienbeginn**	**N** **LS-MW (SE) zum Auswertungszeitpunkt**	**N** **MW (SD) zu Studienbeginn**	**N** **LS-MW (SE) zum Auswertungszeitpunkt**	**Unterschied LS-MW [95 %-KI]**	**Unterschied Hedges's g [95 %-KI]**
Datenschnitt vom 30.03.2020						
FKSI-Function/ Well-Being	227 6,96 (3,52)	227 −0,07 (0,15)	218 7,14 (3,32)	218 −0,52 (0,18)	0,44 [0,04; 0,84]	0,18 [−0,01; 0,37]

Abkürzungen: FKSI: Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index; KI: Konfidenzintervall, LS: Least-Squares (kleinste Quadrate), N: Anzahl, MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler

Für die Gesamtpopulation ergab sich im Cabozantinib + Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm für die Teilskala FKSI-Function/ Well-Being eine numerische Verbesserung mit einer LS-Means Differenz von 0,27 [−0,05; 0,59] (Datenschnitt vom 10.09.2020) und 0,41 [0,06; 0,75] (Datenschnitt vom 30.03.2020) (mit Hedges's g 0,12 [−0,05; 0,28] (Datenschnitt vom 10.09.2020) bzw. 0,17 [0,00; 0,33] (Datenschnitt vom 30.03.2020)).

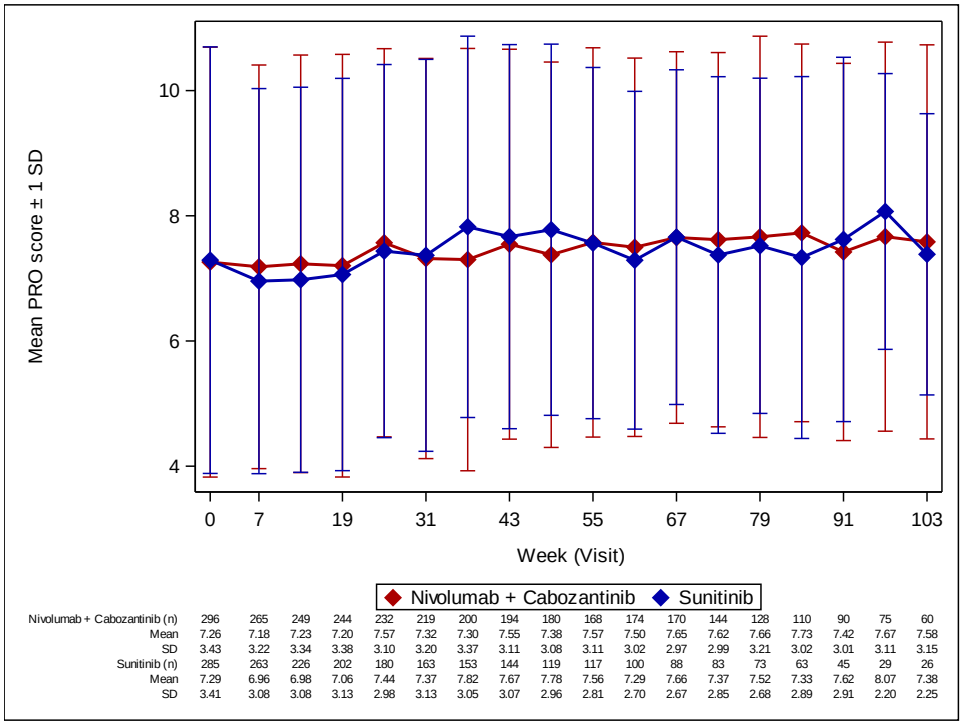
Für Subpopulation D1 ergab sich im Cabozantinib + Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm für die Teilskala FKSI-Function/Well-Being eine numerische Verschlechterung mit einer LS-Means Differenz von −0,19 [−0,82; 0,44] (Datenschnitt vom 10.09.2020) und −0,07 [−0,78; 0,63] (Datenschnitt vom 30.03.2020) (mit Hedges's g −0,09 [−0,43; 0,25] (Datenschnitt vom 10.09.2020) bzw. −0,03 [−0,37; 0,31] (Datenschnitt vom 30.03.2020)).

Für Subpopulation D2 ergab sich im Cabozantinib + Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm für die Teilskala FKSI-Function/Well-Being eine signifikante Verbesserung mit einer LS-Means Differenz von 0,43 [0,05; 0,81] (Datenschnitt vom 10.09.2020) und 0,44 [0,04; 0,84] (Datenschnitt vom 30.03.2020), für die Hedges's g mit 0,18 [−0,01; 0,37] (Datenschnitt vom 10.09.2020) bzw. 0,18 [−0,01; 0,37] (Datenschnitt vom 30.03.2020) die klinische Relevanz nicht erreicht.



Nivolumab + Cabozantinib (n)	296	265	249	244	231	219	200	194	175	154	147	124	91	67	53	42	27	12
Mean	7.26	7.18	7.23	7.20	7.56	7.32	7.30	7.56	7.35	7.57	7.37	7.40	7.47	7.75	7.66	7.19	8.07	8.83
SD	3.43	3.22	3.34	3.38	3.10	3.20	3.37	3.12	3.09	3.12	3.04	2.99	3.23	3.30	3.08	3.04	2.70	2.98
Sunitinib (n)	285	263	226	202	180	163	153	143	117	111	88	68	49	35	26	17	8	5
Mean	7.29	6.96	6.98	7.06	7.44	7.37	7.82	7.66	7.74	7.52	7.26	7.37	6.98	7.40	7.27	7.41	8.38	8.00
SD	3.41	3.08	3.08	3.13	2.98	3.13	3.05	3.08	2.96	2.72	2.66	2.87	2.73	3.00	2.72	2.48	2.07	2.92

Abbildung 51: Verlauf der tatsächlichen Werte des FKSI-Function/Well-Being in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Gesamtpopulation



Nivolumab + Cabozantinib (n)	296	265	249	244	232	219	200	194	180	168	174	170	144	128	110	90	75	60
Mean	7.26	7.18	7.23	7.20	7.57	7.32	7.30	7.55	7.38	7.57	7.50	7.65	7.62	7.66	7.73	7.42	7.67	7.58
SD	3.43	3.22	3.34	3.38	3.10	3.20	3.37	3.11	3.08	3.11	3.02	2.97	2.99	3.21	3.02	3.01	3.11	3.15
Sunitinib (n)	285	263	226	202	180	163	153	144	119	117	100	88	83	73	63	45	29	26
Mean	7.29	6.96	6.98	7.06	7.44	7.37	7.82	7.67	7.78	7.56	7.29	7.66	7.37	7.52	7.33	7.62	8.07	7.38
SD	3.41	3.08	3.08	3.13	2.98	3.13	3.05	3.07	2.96	2.81	2.70	2.67	2.85	2.68	2.89	2.91	2.20	2.25

Abbildung 52: Verlauf der tatsächlichen Werte des FKSI-Function/Well-Being in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Gesamtpopulation

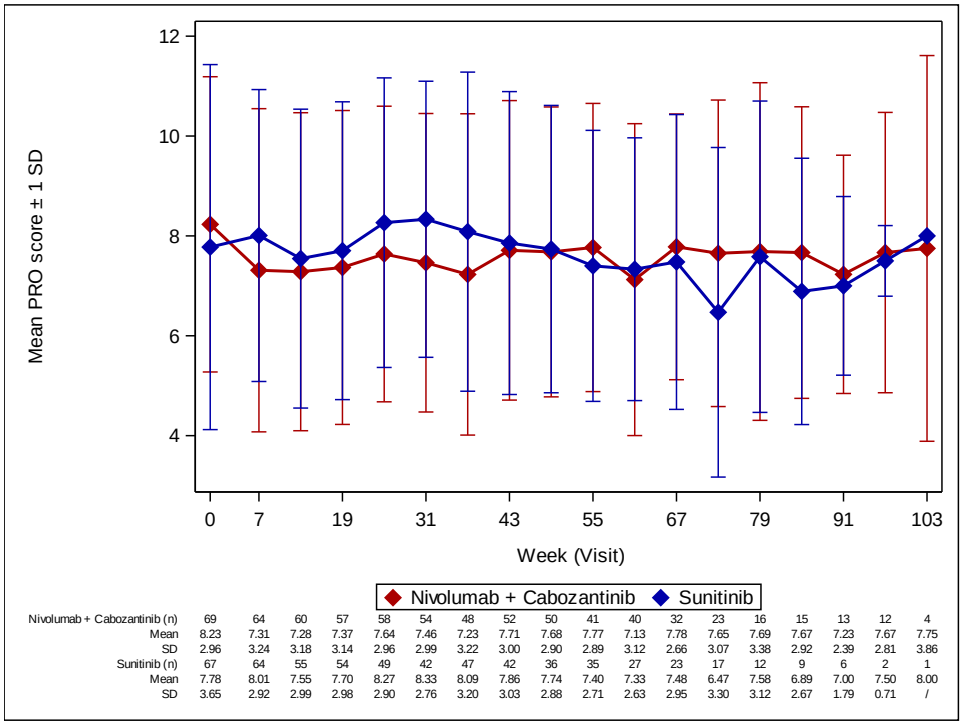


Abbildung 53: Verlauf der tatsächlichen Werte des FKSI-Function/Well-Being in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D1

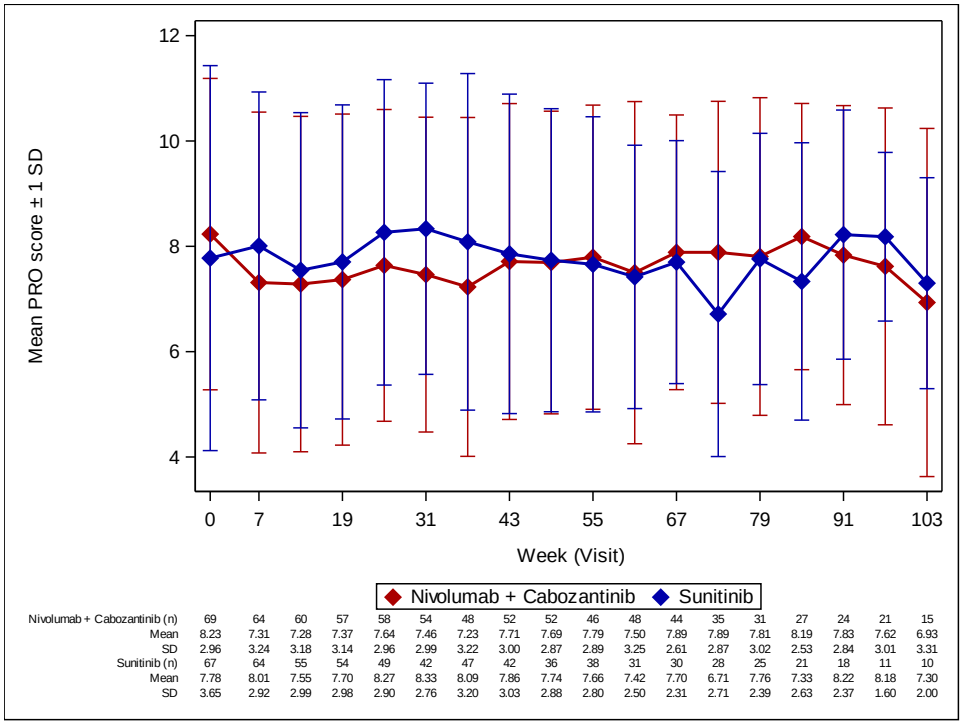
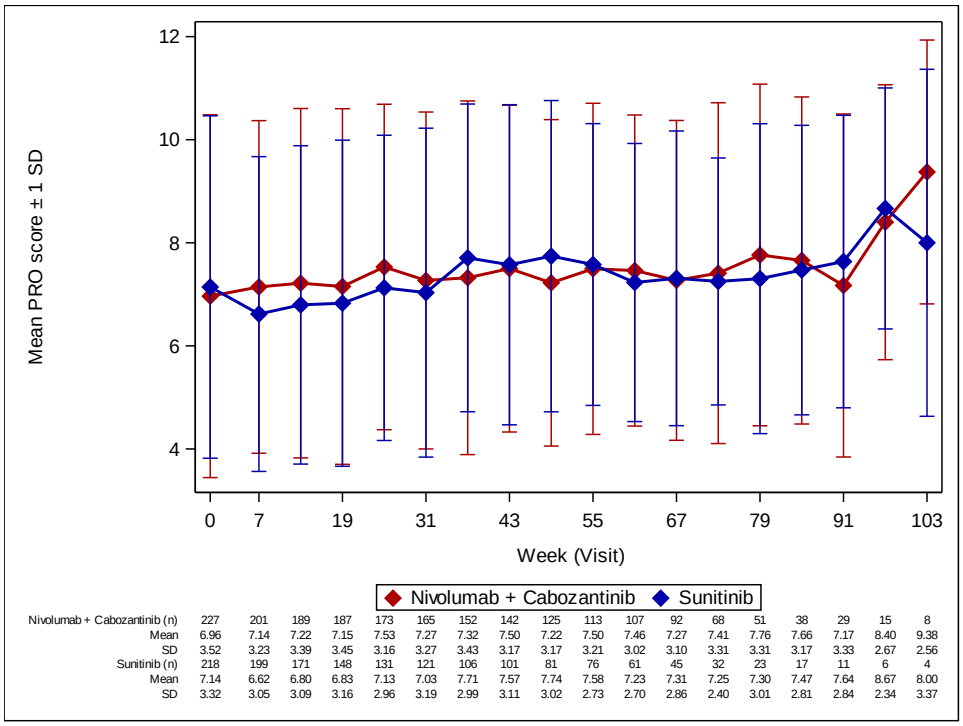
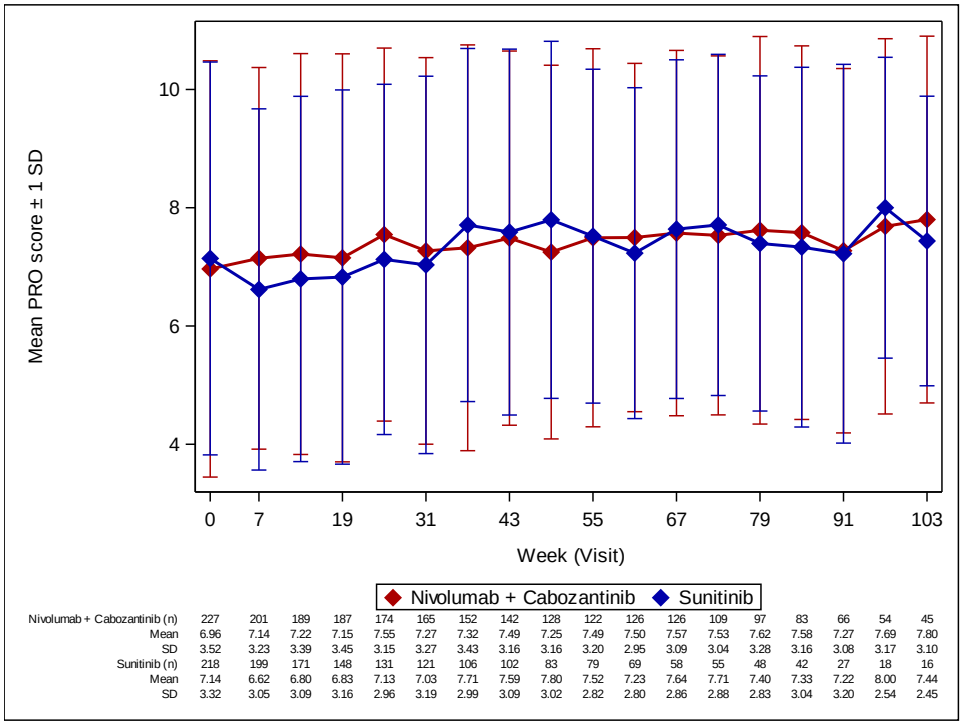


Abbildung 54: Verlauf der tatsächlichen Werte des FKSI-Function/Well-Being in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D1



Nivolumab + Cabozantinib (n)	227	201	189	187	173	165	152	142	125	113	107	92	68	51	38	29	15	8
Mean	6.96	7.14	7.22	7.15	7.53	7.27	7.32	7.50	7.22	7.50	7.46	7.27	7.41	7.76	7.66	7.17	8.40	9.38
SD	3.52	3.23	3.39	3.45	3.16	3.27	3.43	3.17	3.17	3.21	3.02	3.10	3.31	3.31	3.17	3.33	2.67	2.56
Sunitinib (n)	218	199	171	148	131	121	106	101	81	76	61	45	32	23	17	11	6	4
Mean	7.14	6.62	6.80	6.83	7.13	7.03	7.71	7.57	7.74	7.58	7.23	7.31	7.25	7.30	7.47	7.64	8.67	8.00
SD	3.32	3.05	3.09	3.16	2.96	3.19	2.99	3.11	3.02	2.73	2.70	2.86	2.40	3.01	2.81	2.84	2.34	3.37

Abbildung 55: Verlauf der tatsächlichen Werte des FKSI-Function/Well-Being in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D2



Nivolumab + Cabozantinib (n)	227	201	189	187	174	165	152	142	128	122	126	126	109	97	83	66	54	45
Mean	6.96	7.14	7.22	7.15	7.55	7.27	7.32	7.49	7.25	7.49	7.50	7.57	7.53	7.62	7.58	7.27	7.69	7.80
SD	3.52	3.23	3.39	3.45	3.15	3.27	3.43	3.16	3.16	3.20	2.95	3.09	3.04	3.28	3.16	3.08	3.17	3.10
Sunitinib (n)	218	199	171	148	131	121	106	102	83	79	69	58	55	48	42	27	18	16
Mean	7.14	6.62	6.80	6.83	7.13	7.03	7.71	7.59	7.80	7.52	7.23	7.64	7.71	7.40	7.33	7.22	8.00	7.44
SD	3.32	3.05	3.09	3.16	2.96	3.19	2.99	3.09	3.02	2.82	2.80	2.86	2.88	2.83	3.04	3.20	2.54	2.45

Abbildung 56: Verlauf der tatsächlichen Werte des FKSI-Function/Well-Being in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D2

Tabelle 4-28: Ergebnisse für die mittlere Veränderung des FKSI-DRS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: CheckMate 9ER Endpunkt	**Cabozantinib + Nivolumab**		**Sunitinib**		**Behandlungseffekt**	
	N MW (SD) zu Studienbeginn	**N LS-MW (SE) zum Auswertungszeitpunkt**	**N MW (SD) zu Studienbeginn**	**N LS-MW (SE) zum Auswertungszeitpunkt**	**Unterschied LS-MW [95 %-KI]**	**Unterschied Hedges's g [95 %-KI]**
Gesamtpopulation						
Datenschnitt vom 10.09.2020						
FKSI-DRS	296 30,29 (5,18)	296 0,78 (0,16)	285 30,32 (4,97)	285 −0,40 (0,19)	1,18 [0,77; 1,59]	0,41 [0,24; 0,57]
Datenschnitt vom 30.03.2020						
FKSI-DRS	296 30,29 (5,18)	296 0,80 (0,16)	285 30,32 (4,97)	285 −0,52 (0,20)	1,32 [0,89; 1,76]	0,43 [0,27; 0,60]
Subpopulation D1						
Datenschnitt vom 10.09.2020						
FKSI-DRS	69 31,65 (4,41)	69 −1,05 (0,25)	67 31,47 (4,23)	67 −1,51 (0,28)	0,46 [−0,17; 1,10]	0,21 [−0,13; 0,55]
Datenschnitt vom 30.03.2020						
FKSI-DRS	69 31,65 (4,41)	69 −0,94 (0,26)	67 31,47 (4,23)	67 −1,59 (0,28)	0,65 [0,00; 1,30]	0,29 [−0,05; 0,63]
Subpopulation D2						
Datenschnitt vom 10.09.2020						
FKSI-DRS	227 29,88 (5,33)	227 1,39 (0,19)	218 29,97 (5,13)	218 −0,13 (0,24)	1,52 [1,02; 2,02]	0,48 [0,29; 0,67]
Datenschnitt vom 30.03.2020						
FKSI-DRS	227	227	218	218	1,59 [1,06; 2,13]	0,47 [0,28; 0,66]

Studie: CheckMate 9ER Endpunkt	**Cabozantinib + Nivolumab**		**Sunitinib**		**Behandlungseffekt**	
	N MW (SD) zu Studienbeginn	**N LS-MW (SE) zum Auswertungszeitpunkt**	**N MW (SD) zu Studienbeginn**	**N LS-MW (SE) zum Auswertungszeitpunkt**	**Unterschied LS-MW [95 %-KI]**	**Unterschied Hedges's g [95 %-KI]**
	29,88 (5,33)	1,41 (0,21)	29,97 (5,13)	−0,18 (0,25)		
Abkürzungen: DRS: Disease-Related Symptoms; FKSI: Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index; KI: Konfidenzintervall, LS: Least-Squares (kleinste Quadrate), N: Anzahl, MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler						

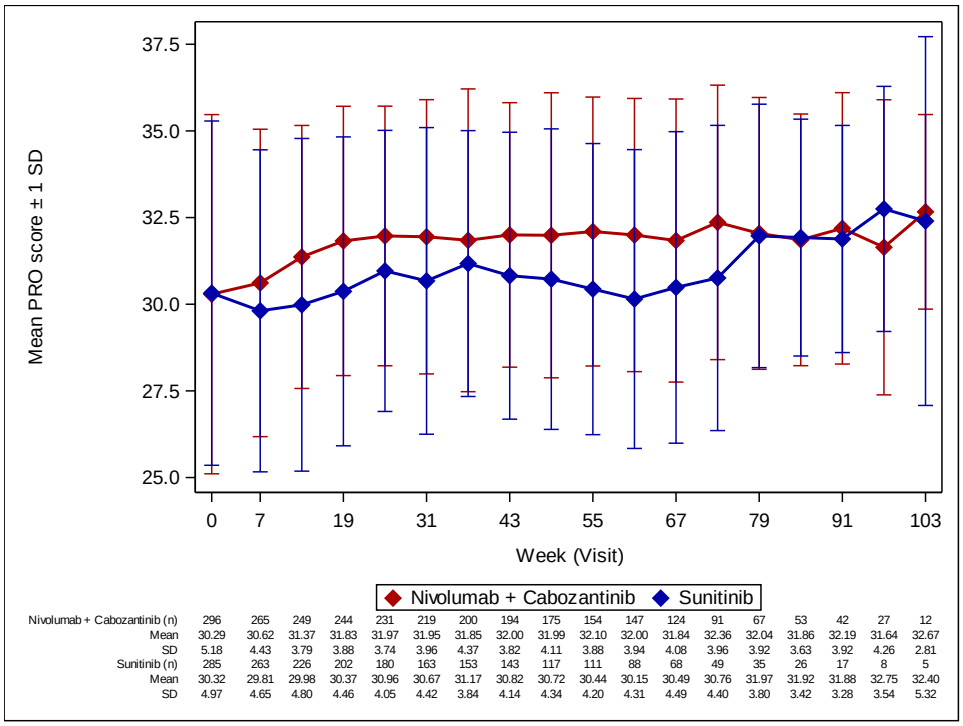
Die Analyse für den FKSI-DRS wurde basierend auf den Datenschnitten vom 30. März 2020 und 10. September 2020 durchgeführt.

Für die Gesamtpopulation ergab sich im Cabozantinib + Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm für den FKSI-19 eine signifikante Verbesserung mit einer LS-Means Differenz von 1,18 [0,77; 1,59] (Datenschnitt vom 10.09.2020) und 1,32 [0,89; 1,76] (Datenschnitt vom 30.03.2020), für die Hedges's g mit 0,41 [0,24; 0,57] (Datenschnitt vom 10.09.2020) bzw. 0,43 [0,27; 0,60] (Datenschnitt vom 30.03.2020) die klinische Relevanz zeigt.

Die Ergebnisse in den Subpopulationen sind gleichgerichtet.

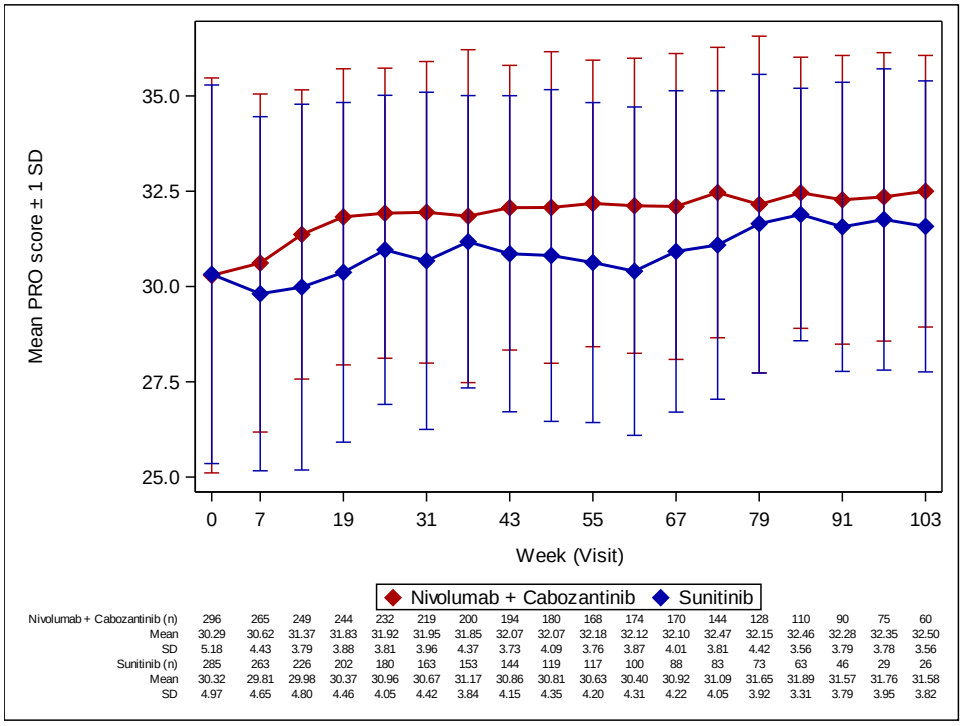
Für Subpopulation D1 ergab sich im Cabozantinib + Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm für den FKSI-19 eine numerische Verbesserung mit einer LS-Means Differenz von 0,46 [−0,17; 1,10] (Datenschnitt vom 10.09.2020) und 0,65 [0,00; 1,30] (Datenschnitt vom 30.03.2020) (mit Hedges's g 0,21 [−0,13; 0,55] (Datenschnitt vom 10.09.2020) bzw. 0,29 [−0,05; 0,63] (Datenschnitt vom 30.03.2020)).

Für Subpopulation D2 ergab sich im Cabozantinib + Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm für den FKSI-19 eine signifikante Verbesserung mit einer LS-Means Differenz von 1,52 [1,02; 2,02] (Datenschnitt vom 10.09.2020) und 1,59 [1,06; 2,13] (Datenschnitt vom 30.03.2020), für die Hedges's g mit 0,48 [0,29; 0,67] (Datenschnitt vom 10.09.2020) bzw. 0,47 [0,28; 0,66] (Datenschnitt vom 30.03.2020) die klinische Relevanz zeigt.



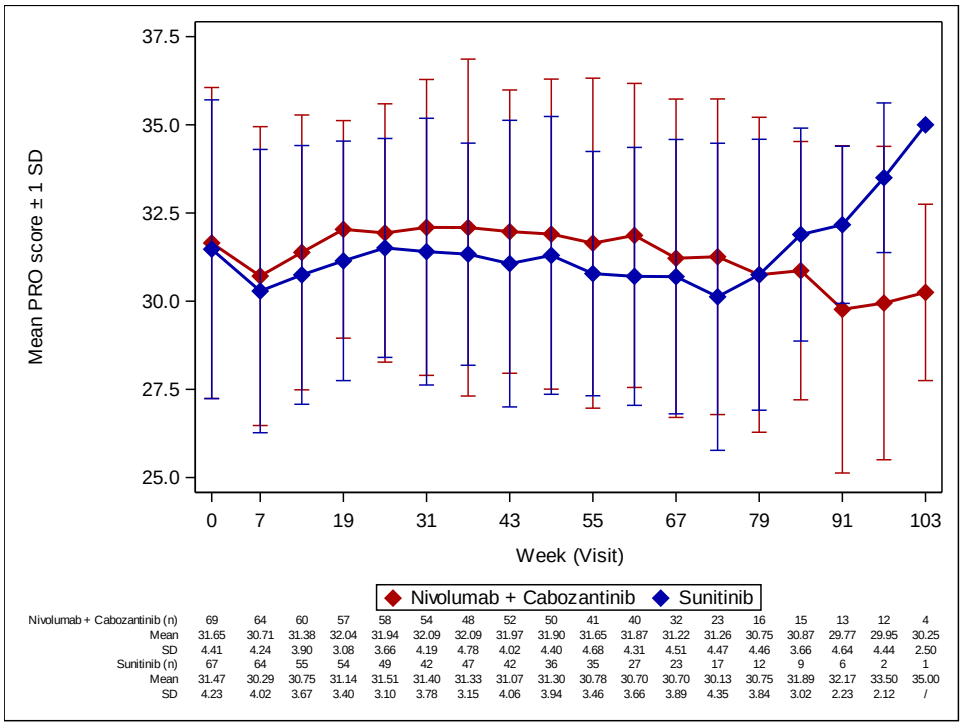
Nivolumab + Cabozantinib (n)	296	265	249	244	231	219	200	194	175	154	147	124	91	67	53	42	27	12
Mean	30.29	30.62	31.37	31.83	31.97	31.95	31.85	32.00	31.99	32.10	32.00	31.84	32.36	32.04	31.86	32.19	31.64	32.67
SD	5.18	4.43	3.79	3.88	3.74	3.96	4.37	3.82	4.11	3.88	3.94	4.08	3.96	3.92	3.63	3.92	4.26	2.81
Sunitinib (n)	285	263	226	202	180	163	153	143	117	111	88	68	49	35	26	17	8	5
Mean	30.32	29.81	29.98	30.37	30.96	30.67	31.17	30.82	30.72	30.44	30.15	30.49	30.76	31.97	31.92	31.88	32.75	32.40
SD	4.97	4.65	4.80	4.46	4.05	4.42	3.84	4.14	4.34	4.20	4.31	4.49	4.40	3.80	3.42	3.28	3.54	5.32

Abbildung 57: Verlauf der tatsächlichen Werte des FKSI-DRS in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Gesamtpopulation



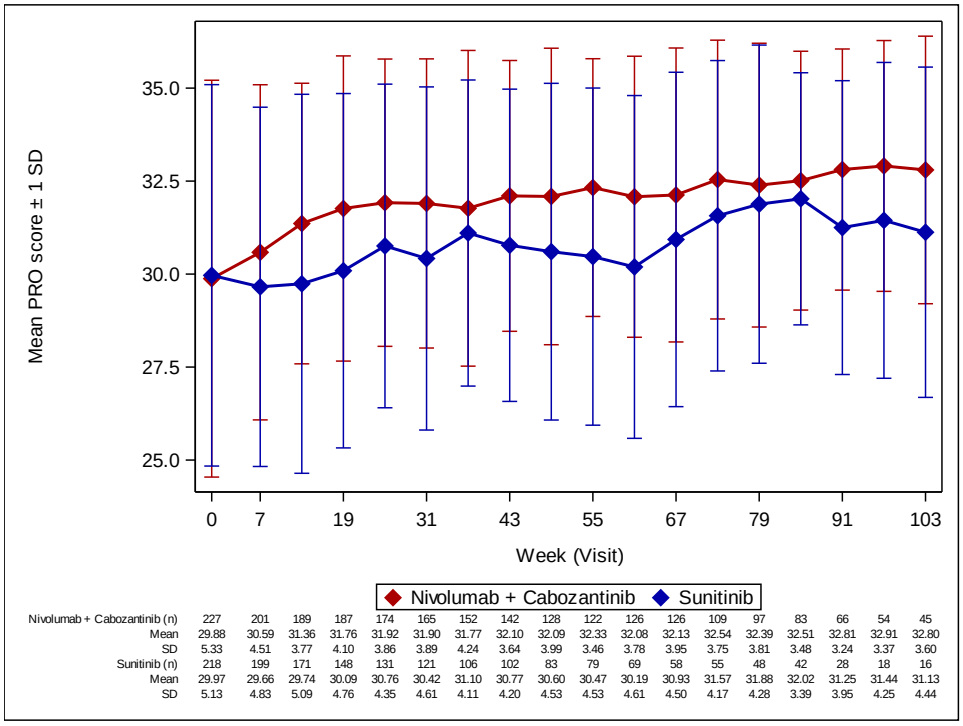
Nivolumab + Cabozantinib (n)	296	265	249	244	232	219	200	194	180	168	174	170	144	128	110	90	75	60
Mean	30.29	30.62	31.37	31.83	31.92	31.95	31.85	32.07	32.07	32.18	32.12	32.10	32.47	32.15	32.46	32.28	32.35	32.50
SD	5.18	4.43	3.79	3.88	3.81	3.96	4.37	3.73	4.09	3.76	3.87	4.01	3.81	4.42	3.56	3.79	3.78	3.56
Sunitinib (n)	285	263	226	202	180	163	153	144	119	117	100	88	83	73	63	46	29	26
Mean	30.32	29.81	29.98	30.37	30.96	30.67	31.17	30.86	30.81	30.63	30.40	30.92	31.09	31.65	31.89	31.57	31.76	31.58
SD	4.97	4.65	4.80	4.46	4.05	4.42	3.84	4.15	4.35	4.20	4.31	4.22	4.05	3.92	3.31	3.79	3.95	3.82

Abbildung 58: Verlauf der tatsächlichen Werte des FKSI-DRS in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Gesamtpopulation



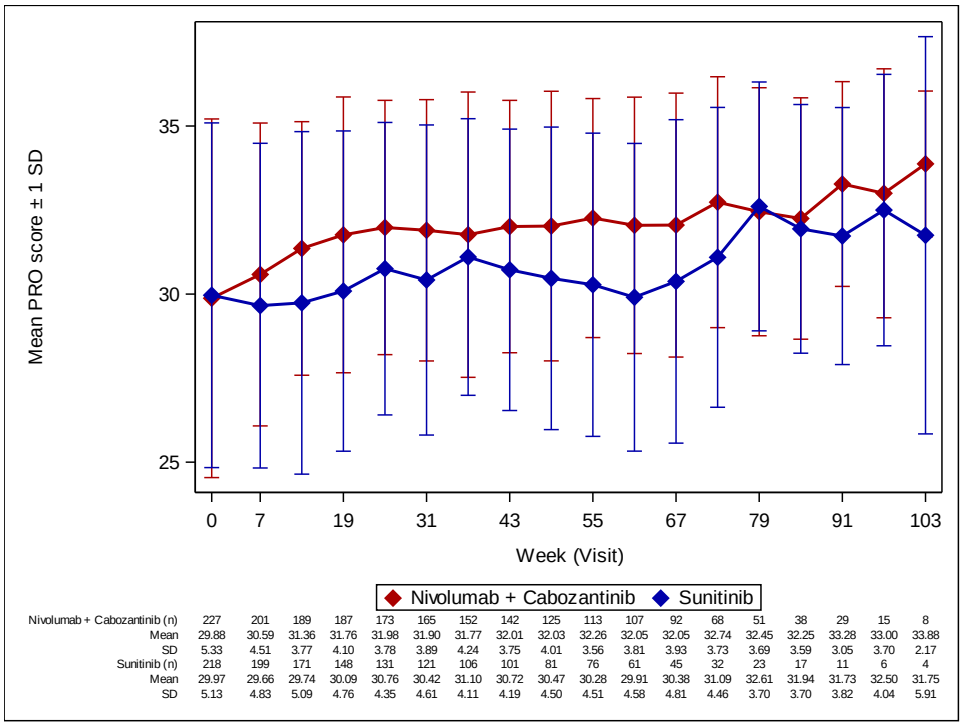
Nivolumab + Cabozantinib (n)	69	64	60	57	58	54	48	52	50	41	40	32	23	16	15	13	12	4
Mean	31.65	30.71	31.38	32.04	31.94	32.09	32.09	31.97	31.90	31.65	31.87	31.22	31.26	30.75	30.87	29.77	29.95	30.25
SD	4.41	4.24	3.90	3.08	3.66	4.19	4.78	4.02	4.40	4.68	4.31	4.51	4.47	4.46	3.66	4.64	4.44	2.50
Sunitinib (n)	67	64	55	54	49	42	47	42	36	35	27	23	17	12	9	6	2	1
Mean	31.47	30.29	30.75	31.14	31.51	31.40	31.33	31.07	31.30	30.78	30.70	30.70	30.13	30.75	31.89	32.17	33.50	35.00
SD	4.23	4.02	3.67	3.40	3.10	3.78	3.15	4.06	3.94	3.46	3.66	3.89	4.35	3.84	3.02	2.23	2.12	/

Abbildung 59: Verlauf der tatsächlichen Werte des FKSI-DRS in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D1



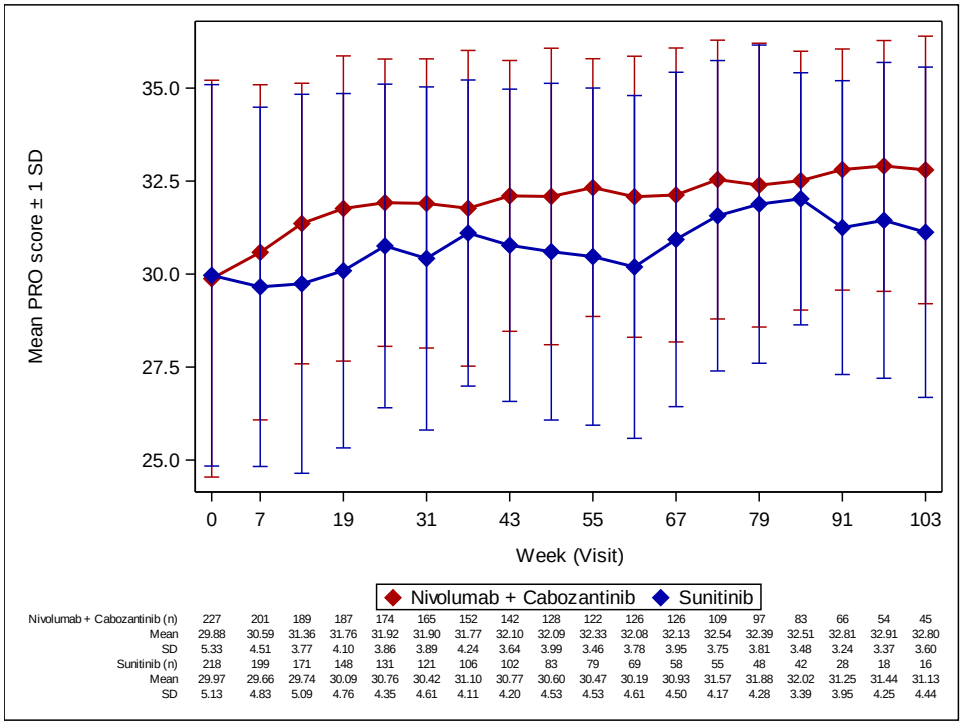
Nivolumab + Cabozantinib (n)	227	201	189	187	174	165	152	142	128	122	126	126	109	97	83	66	54	45
Mean	29.88	30.59	31.36	31.76	31.92	31.90	31.77	32.10	32.09	32.33	32.08	32.13	32.54	32.39	32.51	32.81	32.91	32.80
SD	5.33	4.51	3.77	4.10	3.86	3.89	4.24	3.64	3.99	3.46	3.78	3.95	3.75	3.81	3.48	3.24	3.37	3.60
Sunitinib (n)	218	199	171	148	131	121	106	102	83	79	69	58	55	48	42	28	18	16
Mean	29.97	29.66	29.74	30.09	30.76	30.42	31.10	30.77	30.60	30.47	30.19	30.93	31.57	31.88	32.02	31.25	31.44	31.13
SD	5.13	4.83	5.09	4.76	4.35	4.61	4.11	4.20	4.53	4.53	4.61	4.50	4.17	4.28	3.39	3.95	4.25	4.44

Abbildung 60: Verlauf der tatsächlichen Werte des FKSI-DRS in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D1



Nivolumab + Cabozantinib (n)	227	201	189	187	173	165	152	142	125	113	107	92	68	51	38	29	15	8
Mean	29.88	30.59	31.36	31.76	31.98	31.90	31.77	32.01	32.03	32.26	32.05	32.05	32.74	32.45	32.25	33.28	33.00	33.88
SD	5.33	4.51	3.77	4.10	3.78	3.89	4.24	3.75	4.01	3.56	3.81	3.93	3.73	3.69	3.59	3.05	3.70	2.17
Sunitinib (n)	218	199	171	148	131	121	106	101	81	76	61	45	32	23	17	11	6	4
Mean	29.97	29.66	29.74	30.09	30.76	30.42	31.10	30.72	30.47	30.28	29.91	30.38	31.09	32.61	31.94	31.73	32.50	31.75
SD	5.13	4.83	5.09	4.76	4.35	4.61	4.11	4.19	4.50	4.51	4.58	4.81	4.46	3.70	3.70	3.82	4.04	5.91

Abbildung 61: Verlauf der tatsächlichen Werte des FKSI-DRS in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D2



Nivolumab + Cabozantinib (n)	227	201	189	187	174	165	152	142	128	122	126	126	109	97	83	66	54	45
Mean	29.88	30.59	31.36	31.76	31.92	31.90	31.77	32.10	32.09	32.33	32.08	32.13	32.54	32.39	32.51	32.81	32.91	32.80
SD	5.33	4.51	3.77	4.10	3.86	3.89	4.24	3.64	3.99	3.46	3.78	3.95	3.75	3.81	3.48	3.24	3.37	3.60
Sunitinib (n)	218	199	171	148	131	121	106	102	83	79	69	58	55	48	42	28	18	16
Mean	29.97	29.66	29.74	30.09	30.76	30.42	31.10	30.77	30.60	30.47	30.19	30.93	31.57	31.88	32.02	31.25	31.44	31.13
SD	5.13	4.83	5.09	4.76	4.35	4.61	4.11	4.20	4.53	4.53	4.61	4.50	4.17	4.28	3.39	3.95	4.25	4.44

Abbildung 62: Verlauf der tatsächlichen Werte des FKSI-DRS in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D2

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

In die Bewertung wurde nur die Studie CheckMate 9ER eingeschlossen. Daher wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

In der Studie waren vorwiegend weiße Patienten eingeschlossen und der Anteil der Patienten mit günstigem Risiko nach IMDC war auf etwa 25 % beschränkt, um die typische Häufigkeit dieser Gruppe bei metastasiertem RCC abzubilden. Damit stimmt die Studienpopulation mit der Patientenpopulation im klinischen Versorgungsalltag überein, wodurch eine Übertragbarkeit der Ergebnisse aus der Studie CheckMate 9ER auf den deutschen Versorgungskontext gegeben ist.

4.3.1.3.1.5 Verträglichkeit – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-29: Operationalisierung von Verträglichkeit

Studie	Operationalisierung
CheckMate 9ER (CA2099ER)	Ein unerwünschtes Ereignis (UE) ist definiert als jedes neue unerwünschte medizinische Ereignis oder die Verschlechterung eines bereits bestehenden medizinischen Zustands bei einem Patienten bei einer klinischen Untersuchung, dem ein Studienmedikament verabreicht wurde, und das nicht notwendigerweise in einem kausalen Zusammenhang mit dieser Behandlung steht. Ein UE kann daher jedes ungünstige und unbeabsichtigte Anzeichen (wie z. B. ein abnormaler Laborbefund), Symptom oder Krankheit sein, das zeitlich mit der Anwendung des Studienmedikaments zusammenhängt, unabhängig davon, ob ein Zusammenhang mit dem Studienmedikament angenommen wird oder nicht. In der CheckMate 9ER-Studie wurden UEs gemäß CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) v4.0 berichtet und nach Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 22.1 kodiert. UEs wurden verfolgt, bis die Toxizität abklang, zum Ausgangswert zurückkehrte oder als irreversibel eingestuft wurde. Alle Sicherheitsanalysen werden mit Daten der Sicherheits-Population für die Datenschnitte vom 30.03.2020 und vom 10.09.2020 jeweils für eine Nachbeobachtungszeit von 30 Tagen und 100 Tagen durchgeführt. In die Sicherheits-Population werden alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten, aufgenommen. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird die Verträglichkeit neben den jeweiligen Inzidenzraten, sowohl in der Gesamtpopulation als auch in den Subpopulationen D1 (IMDC Risikoprofil 0) und D2 (IMDC Risikoprofil ≥ 1), wie folgt operationalisiert und analysiert:

Studie	Operationalisierung
	o Zeit bis zum ersten UE o Zeit bis zum ersten SUE. Ein SUE laut Studienbericht musste mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllen: • Führte zum Tod • War unmittelbar lebensbedrohlich • Führte zur Hospitalisierung oder zur Verlängerung einer laufenden Hospitalisierung um ≥ 24 Stunden • Führt zu anhaltender oder signifikanter Behinderung/Unfähigkeit • War eine angeborene Anomalie und Geburtsdefekt • War ein wichtiges medizinisches Ereignis, das zwar nicht unmittelbar lebensbedrohlich war, oder zum Tod oder einer Hospitalisierung führte, jedoch basierend auf geeigneter medizinsicher Einschätzung als SUE bewertet wurde, da es den Patienten gefährdete oder medizinische oder operative Eingriffe benötigte, um die oben genannten Folgen zu verhindern. o Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) o Zeit bis zu UE, die zum Therapieabbruch führen o Zeit bis zum ersten UE von besonderem klinischem Interesse o Zeit bis zum ersten immunvermittelten UE (IMAE) o Deskriptive Darstellung weiterer UE von besonderem Interesse o UE: Deskriptive Darstellung nach Schweregrad Zusätzlich werden UE, SUE, schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung der UE, die mit der Progression der Grunderkrankung zusammenhängen, dargestellt. UE, die mit der Progression der Grunderkrankung zusammenhängen, sind Progression bösartiger Neubildungen, Metastasen im Zentralnervensystem, Knochenmetastasen. Außerdem werden folgende Ereigniszeitanalysen nach Organsystemen und Einzelereignissen nach MedDRA als Systemorganklasse (SOC) und Preferred Terms (PT) zu beiden Datenschnitten dargestellt: - UE, die mit einer Inzidenz von ≥ 10 % in einem Studienarm aufgetreten sind - Schwere UE (Grad ≥ 3), die mit einer Inzidenz von ≥ 5 % in einem Studienarm aufgetreten sind - SUE, die mit einer Inzidenz von ≥ 5 % in einem Studienarm aufgetreten sind - Alle UE, die mit einer Inzidenz von ≥ 1 % und bei mindestens 10 Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind UE, die zum Therapieabbruch führten, werden nach SOC/ PT deskriptiv dargestellt. Subgruppenanalysen: die Ergebnisse der Verträglichkeit werden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren anhand der Subgruppenanalysen untersucht. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen sind im Abschnitt 4.3.1.3.2 dargestellt.
Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; IMAE: Immunvermitteltes unerwünschtes Ereignis; IMDC: International Metastatic RCC Database Consortium; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred term; RCC: Nierenzellkarzinom; SOC: Systemorganklasse; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Verträglichkeit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CheckMate 9ER (CA2099ER)	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
Abkürzungen: ITT: Intention to treat.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der CheckMate 9ER-Studie handelt es sich um eine offene Studie, in der die Patienten und die Prüfärzte bezüglich der Gruppenzuteilung nicht verblindet waren. Alle Sicherheitsanalysen wurden auf Basis der Sicherheits-Population durchgeführt, deren Patienten mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Die Sicherheits-Population schließt in beiden Armen mehr als 95 % der ITT-Population ein, weshalb das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt ist. Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte. Unter Betrachtung der endpunktspezifischen und endpunktübergreifenden Aspekte wird das Verzerrungspotential als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-31: Ergebnisse für Verträglichkeit (ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie/ Datenschnitt	Cabozantinib+Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
CheckMate 9ER (CA2099ER)								
Ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung								
Datenschnitt vom 10.09.2020, Sicherheits-Population								
Nachverfolgungsperiode: 30 Tage								
Gesamtpopulation								
Zeit bis zum ersten UE	320	319 (99,7)	0,46 [0,43; 0,49]	320	317 (99,1)	0,38 [0,33; 0,43]	0,0404	0,85 [0,72; 1,00]
Zeit bis zum ersten schwerwiegenden UE (SUE)	320	146 (45,6)	21,22 [15,61; n. e.]	320	116 (36,3)	n. e. [24,61; n. e.]	0,8495	1,02 [0,80; 1,31]
Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	320	248 (77,5)	4,11 [2,86; 5,55]	320	227 (70,9)	2,76 [2,17; 4,17]	0,2150	0,89 [0,74; 1,07]
Zeit bis zu UE, die zum Therapieabbruch führten	320	98 (30,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	320	50 (15,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0050	1,63 [1,16; 2,30]
Subpopulation D1								
Zeit bis zum ersten UE	74	74 (100,0)	0,46 [0,26; 0,49]	71	71 (100,0)	0,39 [0,33; 0,49]	0,8761	0,98 [0,70; 1,37]
Zeit bis zum ersten schwerwiegenden UE (SUE)	74	35 (47,3)	19,58 [14,16; n. e.]	71	19 (26,8)	n. e. [24,61; n. e.]	0,0424	1,78 [1,01; 3,15]
Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	74	58 (78,4)	3,24 [2,40; 8,08]	71	51 (71,8)	3,68 [2,07; 5,68]	0,9044	0,98 [0,67; 1,43]
Zeit bis zu UE, die zum Therapieabbruch führten	74	24 (32,4)	n. e. [21,95; n. e.]	71	9 (12,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0199	2,42 [1,12; 5,22]
Subpopulation D2								
Zeit bis zum ersten UE	246	245 (99,6)	0,46 [0,43; 0,49]	249	246 (98,8)	0,36 [0,33; 0,43]	0,0241	0,81 [0,68; 0,98]

Studie/ Datenschnitt	Cabozantinib+Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
Zeit bis zum ersten schwerwiegenden UE (SUE)	246	111 (45,1)	21,22 [14,49; n. e.]	249	97 (39,0)	n. e. [13,93; n. e.]	0,4056	0,89 [0,67; 1,17]
Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	246	190 (77,2)	4,37 [2,79; 5,78]	249	176 (70,7)	2,76 [2,10; 4,40]	0,1768	0,86 [0,70; 1,06]
Zeit bis zu UE, die zum Therapieabbruch führten	246	74 (30,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	249	41 (16,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0538	1,46 [0,99; 2,15]
Nachverfolgungsperiode: 100 Tage								
Gesamtpopulation								
Zeit bis zum ersten UE	320	320 (100,0)	0,46 [0,43; 0,49]	320	317 (99,1)	0,38 [0,33; 0,43]	0,0478	0,86 [0,73; 1,01]
Zeit bis zum ersten schwerwiegenden UE (SUE)	320	160 (50,0)	18,33 [14,16; 23,66]	320	131 (40,9)	n. e. [18,10; n. e.]	0,9290	1,01 [0,80; 1,28]
Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	320	250 (78,1)	4,11 [2,86; 5,55]	320	237 (74,1)	3,02 [2,17; 4,17]	0,1729	0,88 [0,73; 1,05]
Zeit bis zu UE, die zum Therapieabbruch führten	320	98 (30,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	320	53 (16,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0035	1,64 [1,17; 2,30]
Subpopulation D1								
Zeit bis zum ersten UE	74	74 (100,0)	0,46 [0,26; 0,49]	71	71 (100,0)	0,39 [0,33; 0,49]	0,8761	0,98 [0,70; 1,37]
Zeit bis zum ersten schwerwiegenden UE (SUE)	74	36 (48,6)	18,89 [12,65; n.e.]	71	21 (29,6)	n. e. [24,61; n.e.]	0,0583	1,69 [0,98; 2,91]
Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	74	58 (78,4)	3,24 [2,40; 8,08]	71	51 (71,8)	3,68 [2,07; 5,78]	0,9703	0,99 [0,68; 1,45]
Zeit bis zu UE, die zum Thera-	74	24 (32,4)	n. e. [21,95; n. e.]	71	9 (12,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0143	2,53 [1,17; 5,45]

Studie/ Datenschnitt	Cabozantinib+Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
pieabbruch führten								
Subpopulation D2								
Zeit bis zum ersten UE	246	246 (100,0)	0,46 [0,43; 0,49]	249	246 (98,8)	0,36 [0,33; 0,43]	0,0296	0,82 [0,68; 0,99]
Zeit bis zum ersten schwerwiegenden UE (SUE)	246	124 (50,4)	16,82 [12,22; 23,66]	249	110 (44,2)	19,25 [11,20; n. e.]	0,4008	0,89 [0,69; 1,16]
Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	246	192 (78,0)	4,37 [2,79; 5,78]	249	186 (74,4)	2,76 [2,10; 4,40]	0,1256	0,85 [0,69; 1,04]
Zeit bis zu UE, die zum Therapieabbruch führten	246	74 (30,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	249	44 (17,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0453	1,47 [1,01; 2,13]

[1]: Median und 95 % KI wurden mittels eines unstratifizierten Produkt-Limit-Schätzer-Überlebensmodell geschätzt.

[2]: Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten Log-Rank-Test nach IMDC-Prognose-Risiko-Score (0, 1 – 2, 3 –6), PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt) und Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für die Gesamtpopulation) bzw. nach PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt) und Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für Subpopulation D1) bzw. nach IMDC-Prognose-Risiko-Score (1 – 2, 3 –6), PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt) und Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für Subpopulation D2).

[3]: Die Hazard Ratio basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate), stratifiziert nach dem prognostischen IMDC-Risiko-Score (0, 1 – 2, 3 – 6), der PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 % versus < 1 %, unbestimmt) und der Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt), wie im IRT eingegeben (für die Gesamtpopulation) bzw. nach PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt) und Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für Subpopulation D1) bzw. nach IMDC-Prognose-Risiko-Score (1 – 2, 3 –6), PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt) und Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für Subpopulation D2) und war relativ zur Sunitinib-Gruppe mit < 1 zugunsten der Cabozantinib + Nivolumab-Gruppe.

Abkürzungen: CTCAE: Common terminology criteria for adverse events; IMDC: International Metastatic RCC Database Consortium; IRT: Interactive Response Technology; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl, n.e.: nicht erreicht; PD-L1: Programmed death-ligand 1; RCC: Nierenzellkarzinom; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Die nachfolgend beschriebenen Ergebnisse zum Endpunkt UE ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung beziehen sich auf Datenschnitt vom 10. September 2020. Die Darstellung der Analysen mit Erfassung des Progresses der Grunderkrankung erfolgt in Tabelle 4-32. Generell zeigten die Auswertungen zum Datenschnitt vom 10. September 2020 ähnliche Ergeb-

nisse wie der Datenschnitt vom 30. März 2020 (siehe Anhang 4-H), was für eine hohe Robustheit der Ergebnisse spricht.

UE ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung

Bei 319 Patienten (99,7 %) (30 Tage Nachverfolgung) bzw. 320 Patienten (100 %) (100 Tage Nachverfolgung) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und 317 Patienten (99,1 %) (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgung) im Sunitinib-Arm trat bis zum 10. September 2020 mindestens ein UE ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung auf. Somit war der Anteil an Patienten mit Ereignis zwar vergleichbar, jedoch war die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten UE im Cabozantinib + Nivolumab-Arm mit 0,46 [0,43; 0,49] Monaten (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgung) länger als im Sunitinib-Arm mit 0,38 [0,33; 0,43] Monaten (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgung). Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich somit im Cabozantinib +Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine Reduktion des Risikos für das Auftreten eines UE um 15 % (HR [95%-KI]: 0,85 [0,72; 1,00]) bei einer Nachverfolgung um 30 Tage und um 14 % (HR [95%-KI]: 0,86 [0,73; 1,01]) bei einer Nachverfolgung um 100 Tage. Abbildung 63 und Abbildung 64 stellt die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum ersten UE für den Datenschnitt vom 10.09.2020 für beide Nachbeobachtungsdauern dar.

Die Ergebnisse in den beiden Subpopulationen D1 und D2 sind gleichgerichtet.

In Subpopulation D1 trat bis zum 10. September 2020 bei 74 Patienten (100 %) (30 bzw. 100 Tage Nachverfolgung) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und 71 Patienten (100 %) (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgung) im Sunitinib-Arm mindestens ein UE ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung auf. Somit war der Anteil an Patienten mit Ereignis zwar vergleichbar, jedoch war die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten UE im Cabozantinib + Nivolumab-Arm mit 0,46 [0,26; 0,49] Monaten (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgung) länger als im Sunitinib-Arm mit 0,39 [0,33; 0,49] Monaten (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgung). Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich somit im Cabozantinib +Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine Reduktion des Risikos für das Auftreten eines UE um 2 % (HR [95%-KI]: 0,98 [0,70; 1,37]) bei einer Nachverfolgung um 30 bzw. 100 Tage. Abbildung 65 und Abbildung 66 stellt die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum ersten UE für den Datenschnitt vom 10.09.2020 für beide Nachbeobachtungsdauern dar.

In Subpopulation D2 trat bis zum 10. September 2020 bei 245 Patienten (99,6 %) (30 Tage Nachverfolgung) bzw. 246 Patienten (100 %) (100 Tage Nachverfolgung) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und 246 Patienten (98,8 %) (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgung) im Sunitinib-Arm mindestens ein UE ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung auf. Somit war der Anteil an Patienten mit Ereignis zwar vergleichbar, jedoch war die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten UE im Cabozantinib + Nivolumab-Arm mit 0,46 [0,43; 0,49] Monaten (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgung) länger als im Sunitinib-Arm mit 0,36 [0,33; 0,43] Monaten (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgung). Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich somit im Cabozantinib +Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine signifikante Reduktion des Risikos für das Auftreten eines UE um 19 % (HR [95%-

KI]: 0,81 [0,68; 0,98]) bei einer Nachverfolgung um 30 Tage und um 18 % (HR [95%-KI]: 0,82 [0,68; 0,99]) bei einer Nachverfolgung um 100 Tage. Abbildung 67 und Abbildung 68 stellt die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum ersten UE für den Datenschnitt vom 10.09.2020 für beide Nachbeobachtungsdauern dar.

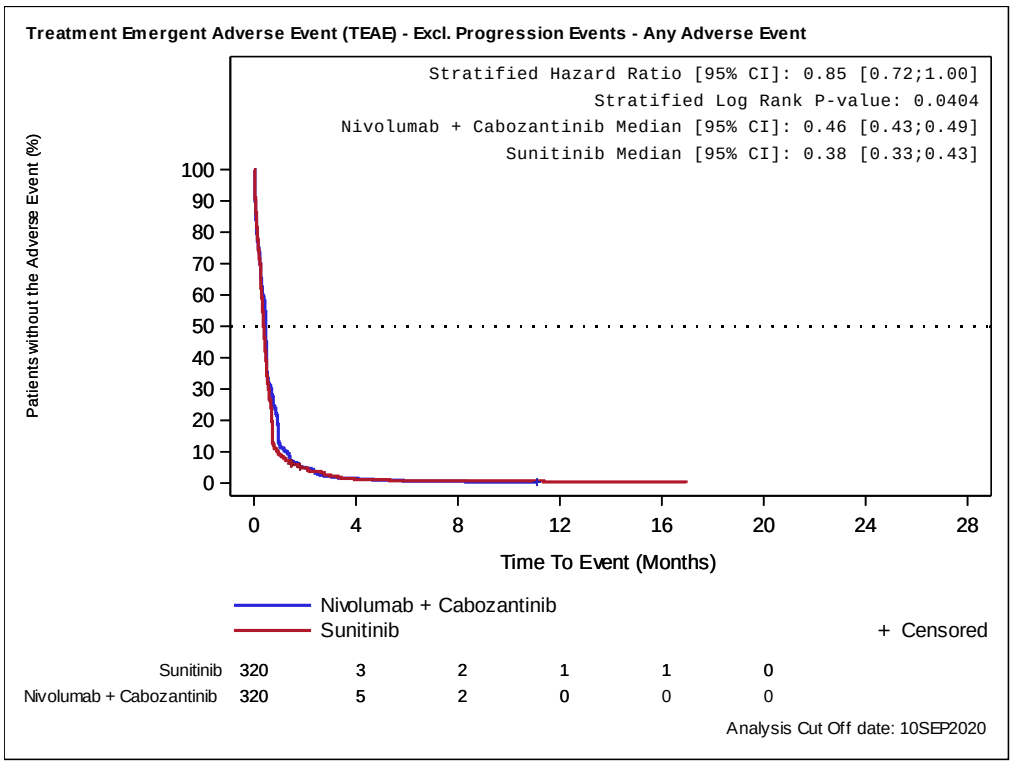


Abbildung 63: Kaplan-Meier-Plot für UE ohne Erfassung der Grunderkrankung mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Gesamtpopulation

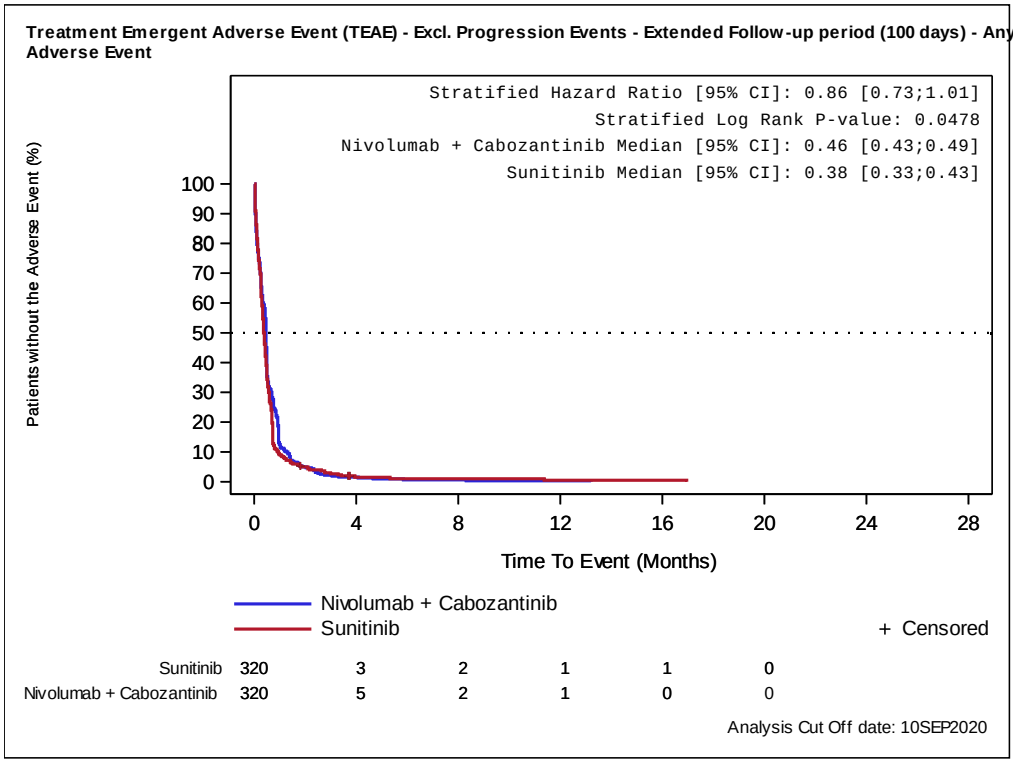


Abbildung 64: Kaplan-Meier-Plot für UE ohne Erfassung der Grunderkrankung mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Gesamtpopulation

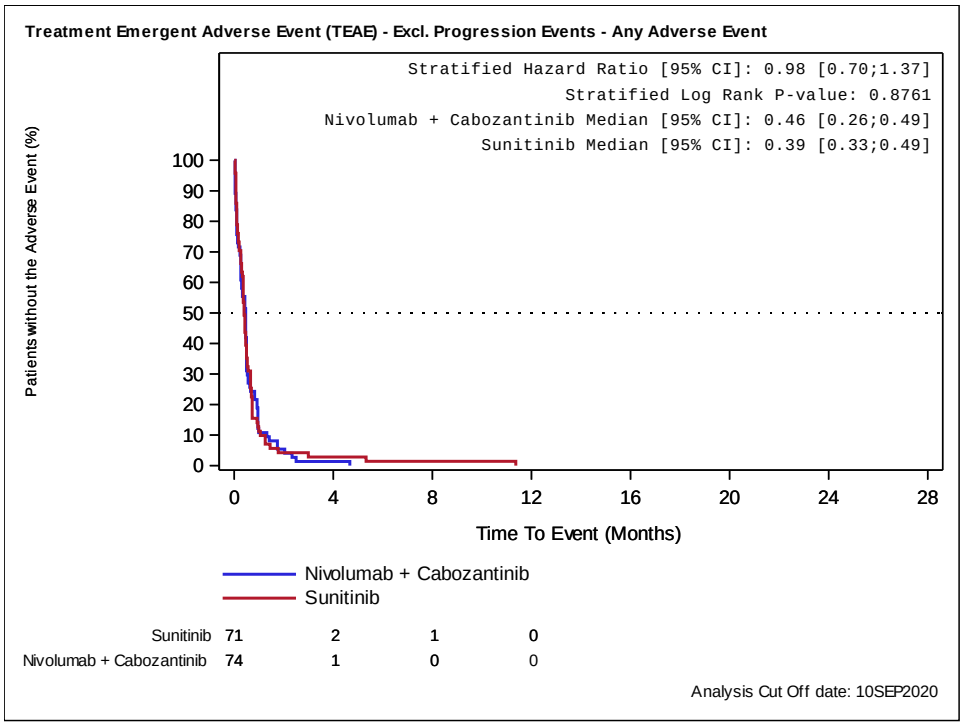


Abbildung 65: Kaplan-Meier-Plot für UE ohne Erfassung der Grunderkrankung mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D1

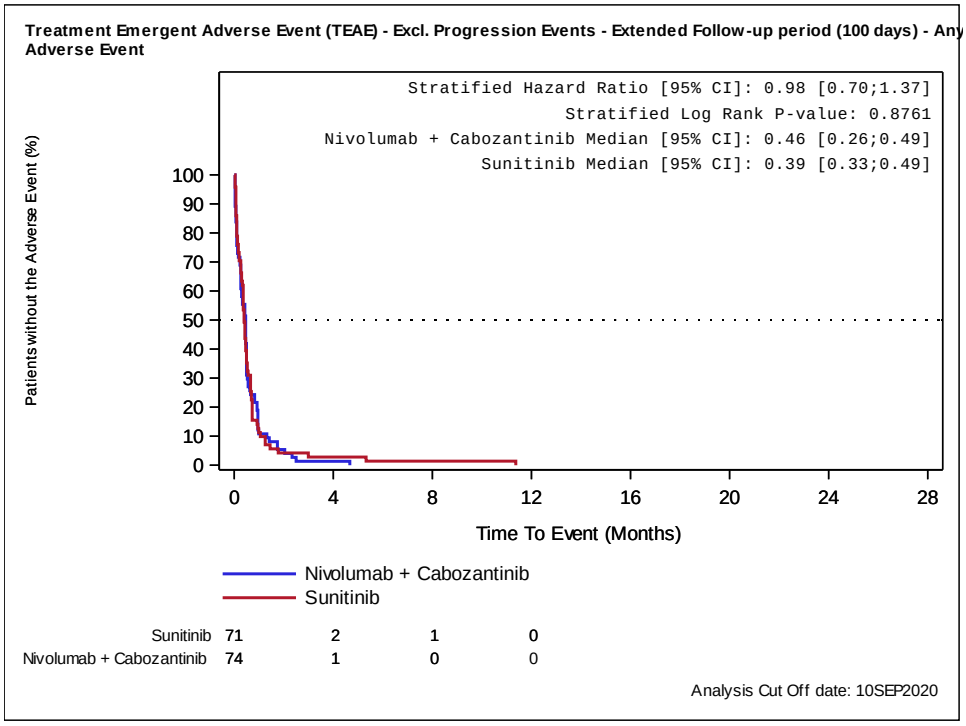


Abbildung 66: Kaplan-Meier-Plot für UE ohne Erfassung der Grunderkrankung mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D1

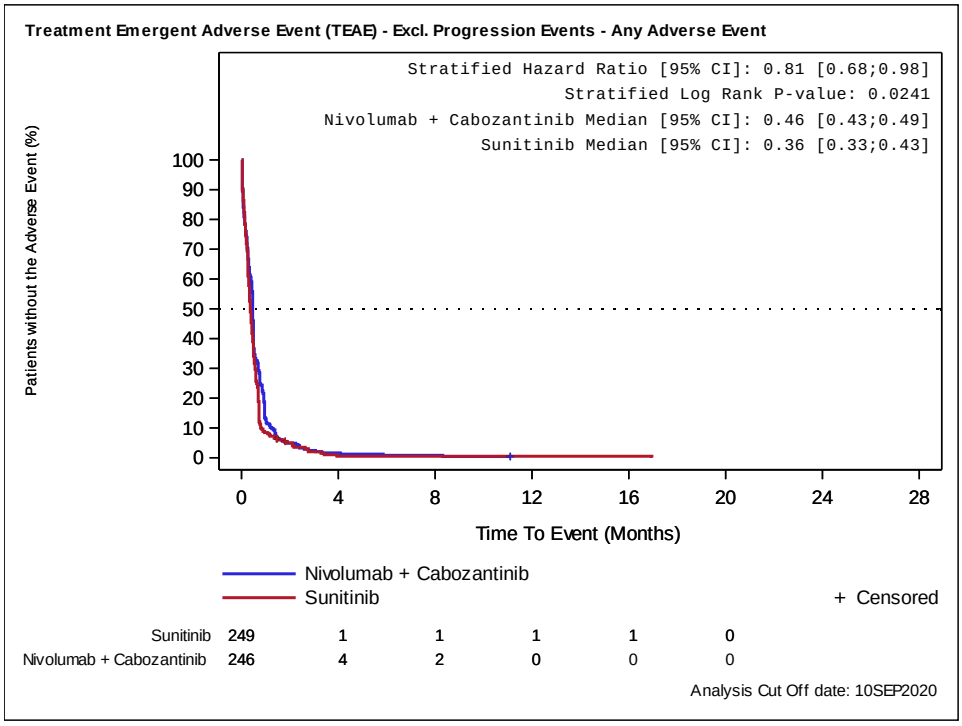


Abbildung 67: Kaplan-Meier-Plot für UE ohne Erfassung der Grunderkrankung mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D2

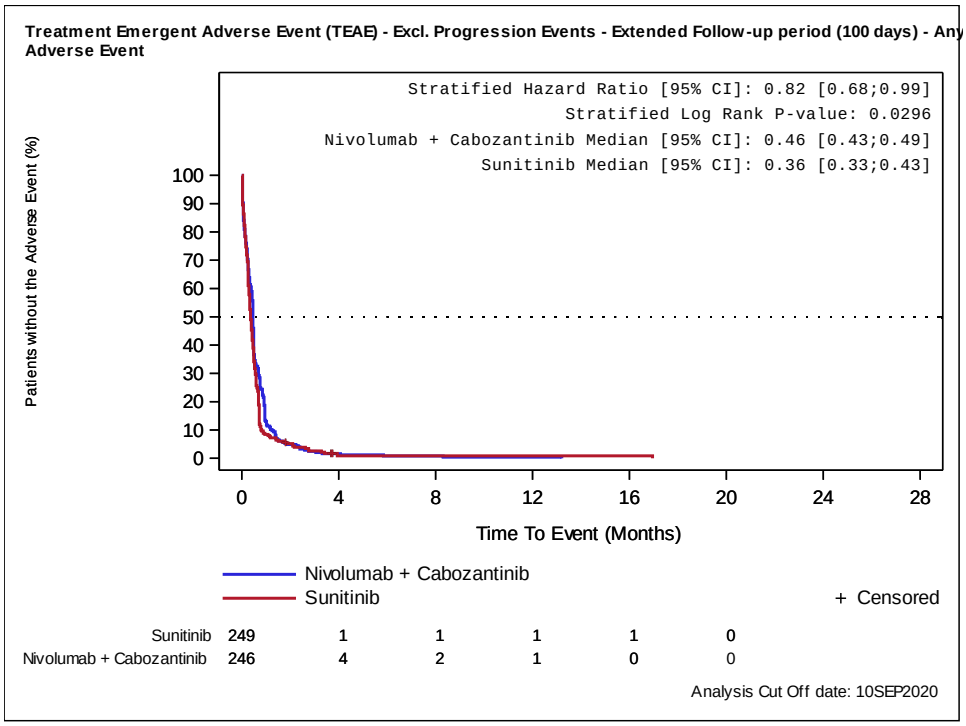


Abbildung 68: Kaplan-Meier-Plot für UE ohne Erfassung der Grunderkrankung mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D2

SUE ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung

Bei 146 Patienten (45,6 %) (30 Tage Nachverfolgung) bzw. 160 Patienten (50,0 %) (100 Tage Nachverfolgung) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und 116 Patienten (36,3 %) (30 Tage Nachverfolgung) bzw. 131 Patienten (40,9 %) (100 Tage Nachverfolgung) im Sunitinib-Arm trat bis zum 10. September 2020 mindestens ein SUE ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung auf. Somit war der Anteil an Patienten mit Ereignis für die Kombinationstherapie höher und die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten SUE im Cabozantinib + Nivolumab-Arm mit 21,22 [15,61; n.e.] Monaten (30 Tage Nachverfolgung) bzw. 18,33 [14,16; 23,66] Monaten (100 Tage Nachverfolgung) kürzer als im Sunitinib-Arm mit n.e. [24,61; n.e.] Monaten (30 Tage Nachverfolgung) bzw. n. e. [18,10; n. e.] Monaten (100 Tage Nachverfolgung). Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich somit im Cabozantinib +Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine Erhöhung des Risikos für das Auftreten eines SUE um 2 % (HR [95%-KI]: 1,02 [0,80; 1,31]) bei einer Nachverfolgung um 30 Tage und um 1 % (HR [95%-KI]: 1,01 [0,80; 1,28]) bei einer Nachverfolgung um 100 Tage. Abbildung 69 und Abbildung 70 stellt die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum ersten SUE für den Datenschnitt vom 10.09.2020 für beide Nachbeobachtungsdauern dar.

Die Ergebnisse in Subpopulation D1 sind gleichgerichtet und in Subpopulation D2 entgegengerichtet.

In Subpopulation D1 trat bis zum 10. September 2020 bei 35 Patienten (47,3 %) (30 Tage Nachverfolgung) bzw. 36 Patienten (48,6 %) (100 Tage Nachverfolgung) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und 19 Patienten (26,8 %) (30 Tage Nachverfolgung) bzw. 21 Patienten (29,6 %) (100 Tage Nachverfolgung) im Sunitinib-Arm mindestens ein SUE ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung auf. Somit war der Anteil an Patienten mit Ereignis für die Kombinationstherapie höher und die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten SUE im Cabozantinib + Nivolumab-Arm mit 19,58 [14,16; n. e.] Monaten (30 Tage Nachverfolgung) bzw. 18,33 [14,16; 23,66] Monaten (100 Tage Nachverfolgung) kürzer als im Sunitinib-Arm mit n. e. [24,61; n. e.] Monaten (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgung). Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich somit im Cabozantinib +Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine Erhöhung des Risikos für das Auftreten eines SUE um 78 % (HR [95%-KI]: 1,78 [1,01; 3,15]) bei einer Nachverfolgung um 30 Tage und um 69 % (HR [95%-KI]: 1,69 [0,98; 2,91]) bei einer Nachverfolgung um 100 Tage. Abbildung 71 und Abbildung 72 stellt die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum ersten SUE für den Datenschnitt vom 10.09.2020 für beide Nachbeobachtungsdauern dar.

In Subpopulation D2 trat bis zum 10. September 2020 bei 111 Patienten (45,1 %) (30 Tage Nachverfolgung) bzw. 124 Patienten (50,4 %) (100 Tage Nachverfolgung) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und 97 Patienten (39,0 %) (30 Tage Nachverfolgung) bzw. 110 Patienten (44,2 %) (100 Tage Nachverfolgung) im Sunitinib-Arm mindestens ein SUE ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung auf. Somit war der Anteil an Patienten mit Ereignis für die Kombinationstherapie höher und die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten SUE im Cabozantinib + Nivolumab-Arm mit 21,22 [14,49; n. e.] Monaten (30 Tage Nachverfolgung) bzw. 16,82 [12,22; 23,66] Monaten (100 Tage Nachverfolgung) kürzer als im Sunitinib-Arm mit n. e. [13,93; n. e.] Monaten (30 Tage Nachverfolgung) bzw. 19,25 [11,20; n.e.] Monaten (100 Tage Nachverfolgung). Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich im Cabozantinib +Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine numerische Reduktion des Risikos für das Auftreten eines SUE um 11 % (HR [95%-KI]: 0,89 [0,67; 1,17] bei einer Nachverfolgung um 30 Tage bzw. 0,89 [0,69; 1,16] bei einer Nachverfolgung um 100 Tage). Abbildung 73 und Abbildung 74 stellt die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum ersten SUE für den Datenschnitt vom 10.09.2020 für beide Nachbeobachtungsdauern dar.

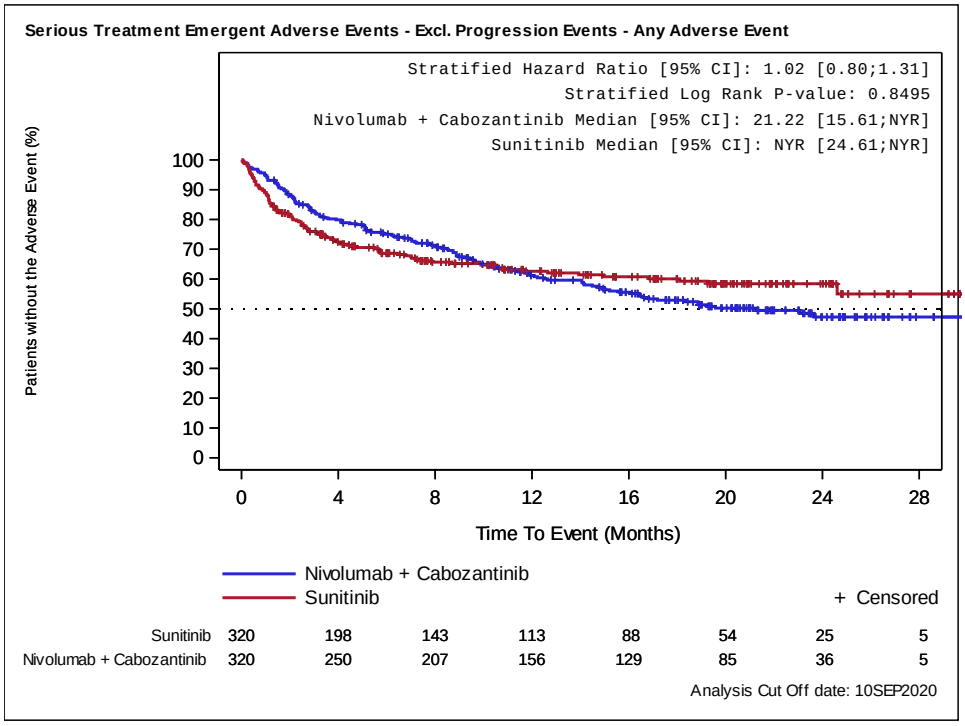


Abbildung 69: Kaplan-Meier-Plot für SUE ohne Erfassung der Grunderkrankung mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Gesamtpopulation

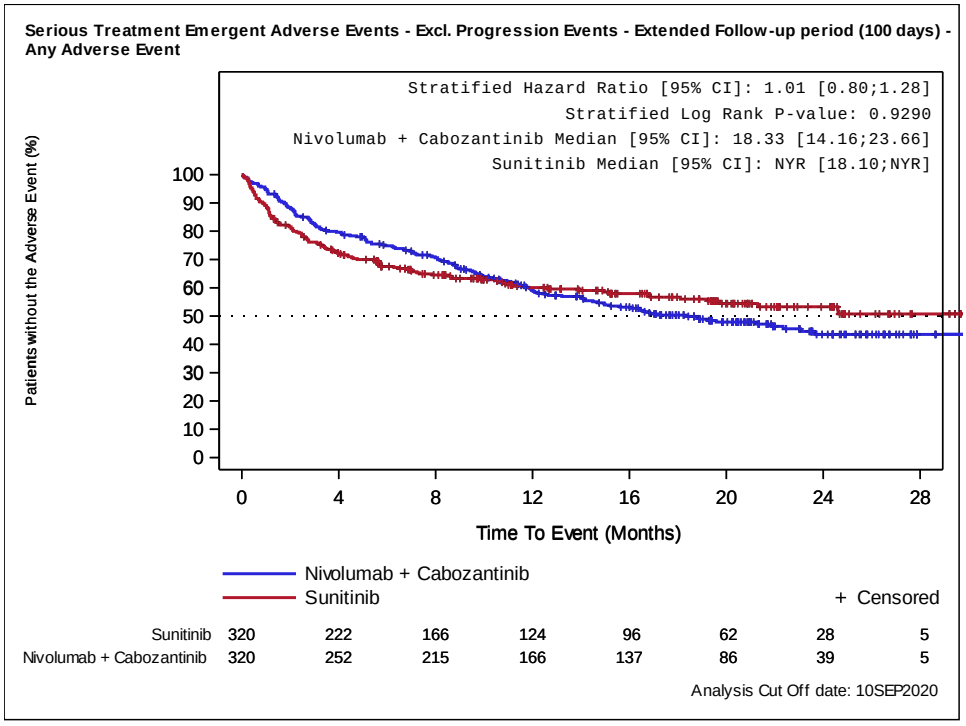


Abbildung 70: Kaplan-Meier-Plot für SUE ohne Erfassung der Grunderkrankung mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Gesamtpopulation

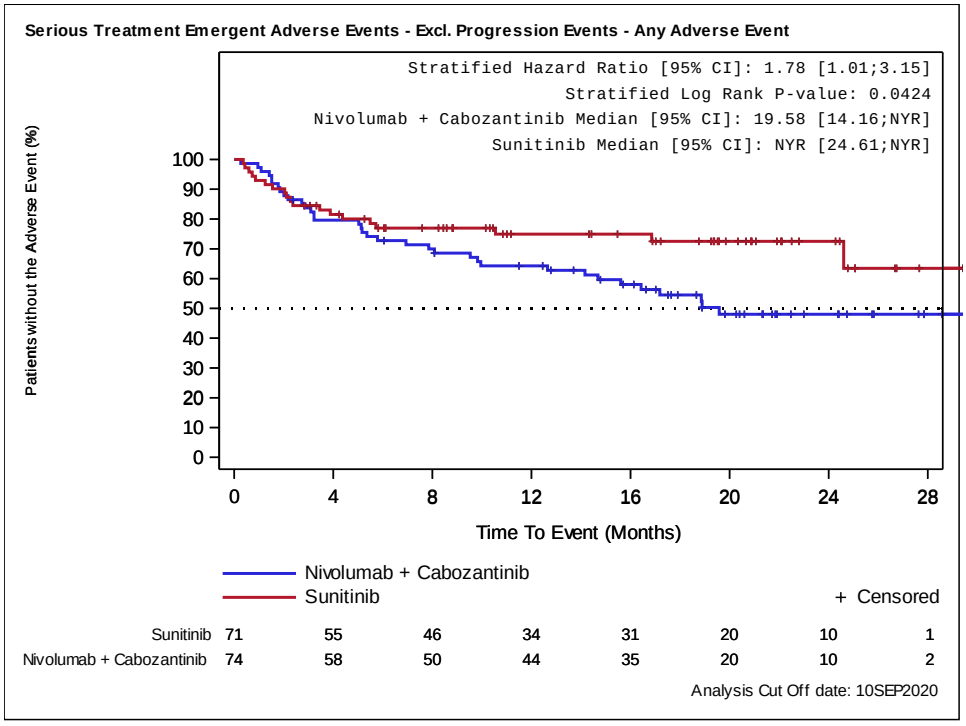


Abbildung 71: Kaplan-Meier-Plot für SUE ohne Erfassung der Grunderkrankung mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D1

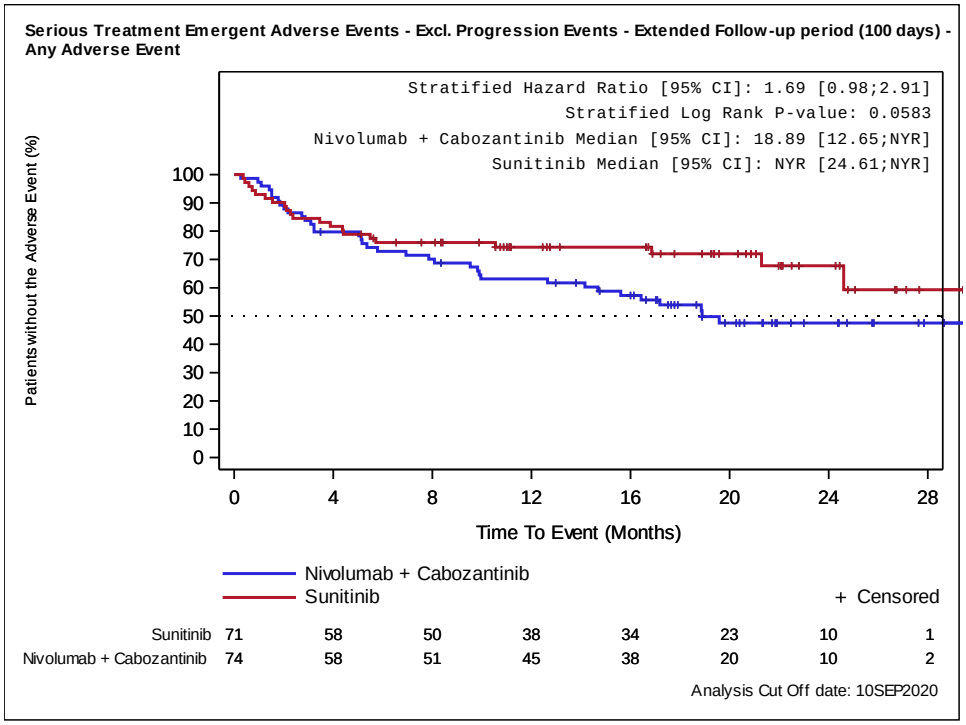


Abbildung 72: Kaplan-Meier-Plot für SUE ohne Erfassung der Grunderkrankung mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D1

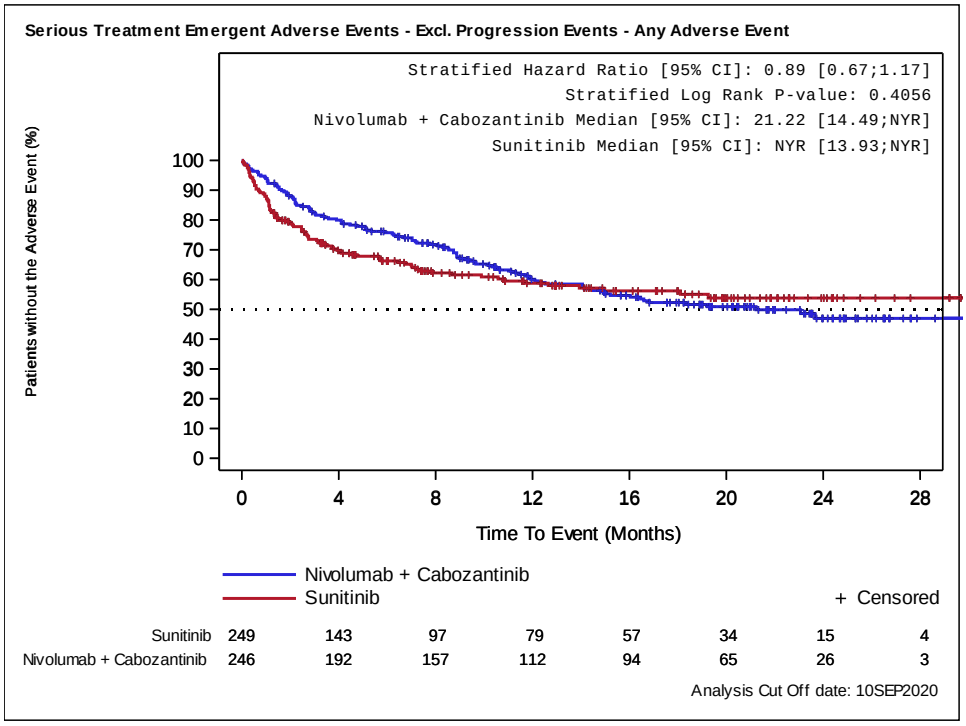


Abbildung 73: Kaplan-Meier-Plot für SUE ohne Erfassung der Grunderkrankung mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D2

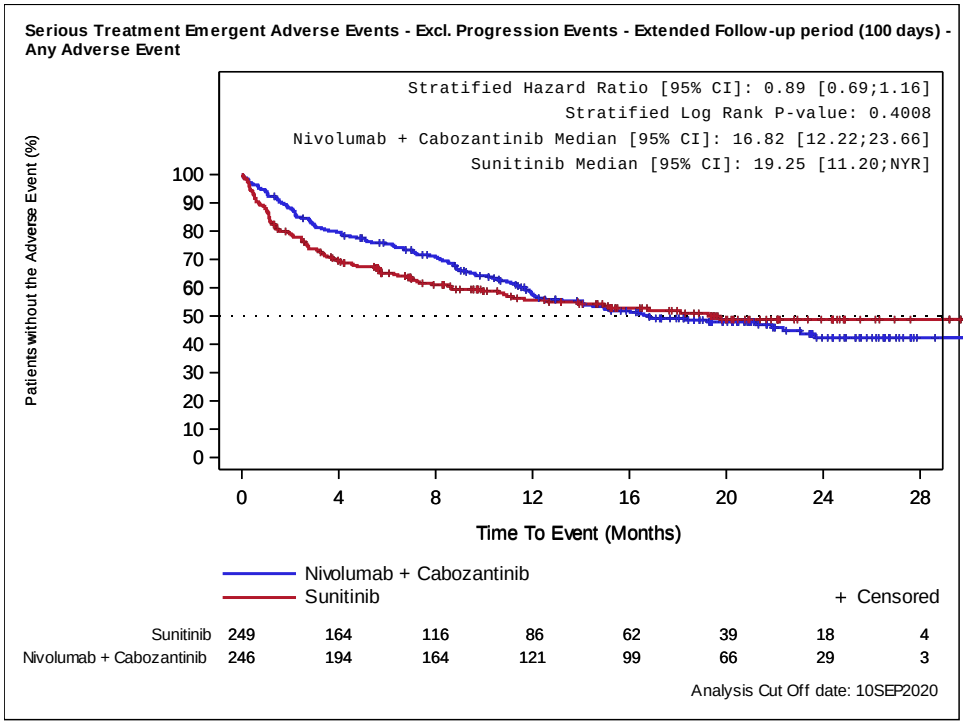


Abbildung 74: Kaplan-Meier-Plot für SUE ohne Erfassung der Grunderkrankung mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D2

Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung

Bei 248 Patienten (77,5 %) (30 Tage Nachverfolgung) bzw. 250 Patienten (78,1 %) (100 Tage Nachverfolgung) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und 227 Patienten (70,9 %) (30 Tage Nachverfolgung) bzw. 237 Patienten (74,1 %) (100 Tage Nachverfolgung) im Sunitinib-Arm trat bis zum 10. September 2020 mindestens ein schweres UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung auf. Somit war der Anteil an Patienten mit Ereignis für die Kombinationstherapie zwar höher, jedoch die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm mit 4,11 [2,86; 5,55] Monaten (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgung) länger als im Sunitinib-Arm mit 2,76 [2,17; 4,17] Monaten (30 Tage Nachverfolgung) bzw. 3,02 [2,17; 4,17] Monaten (100 Tage Nachverfolgung). Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich somit im Cabozantinib +Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine Reduktion des Risikos für das Auftreten eines schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) um 11 % (HR [95%-KI]: 0,89 [0,74; 1,07]) bei einer Nachverfolgung um 30 Tage und um 12 % (HR [95%-KI]: 0,88 [0,73; 1,05]) bei einer Nachverfolgung um 100 Tage. Abbildung 75 und Abbildung 76 stellt die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) für den Datenschnitt vom 10.09.2020 für beide Nachbeobachtungsdauern dar.

Die Ergebnisse in den beiden Subpopulationen D1 und D2 sind gleichgerichtet.

In Subpopulation D1 trat bis zum 10. September 2020 bei 58 Patienten (78,4 %) (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgung) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und 51 Patienten (71,8 %) (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgung) im Sunitinib-Arm mindestens ein schweres UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung auf. Somit war der Anteil an Patienten mit Ereignis für die Kombinationstherapie zwar höher, jedoch die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm mit 3,24 [2,40; 8,08] Monaten (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgung) kürzer als im Sunitinib-Arm mit 3,68 [2,07; 5,68] Monaten (30 Tage Nachverfolgung) bzw. 3,68 [2,07; 5,78] Monaten (100 Tage Nachverfolgung). Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich somit im Cabozantinib +Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine Reduktion des Risikos für das Auftreten eines schweres UE (CTCAE-Grad ≥ 3) um 2 % (HR [95%-KI]: 0,98 [0,67; 1,43]) bei einer Nachverfolgung um 30 Tage und um 1 % (HR [95%-KI]: 0,99 [0,68; 1,45]) bei einer Nachverfolgung um 100 Tage. Abbildung 77 und Abbildung 78 stellt die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) für den Datenschnitt vom 10.09.2020 für beide Nachbeobachtungsdauern dar.

In Subpopulation D2 trat bis zum 10. September 2020 bei 190 Patienten (77,2 %) (30 Tage Nachverfolgung) bzw. 192 Patienten (78,0 %) (100 Tage Nachverfolgung) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und 176 Patienten (70,7 %) (30 Tage Nachverfolgung) bzw. 186 Patienten (74,4 %) (100 Tage Nachverfolgung) im Sunitinib-Arm mindestens ein schweres UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung auf. Somit war der Anteil an Patienten mit Ereignis für die Kombinationstherapie zwar höher, die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm mit 4,37 [2,79; 5,78] Monaten (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgung) jedoch länger als im

Sunitinib-Arm mit 2,76 [2,10; 4,40] Monaten (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgung). Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich somit im Cabozantinib +Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine numerische Reduktion des Risikos für das Auftreten eines schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) um 14 % (HR [95%-KI]: 0,86 [0,70; 1,06]) bei einer Nachverfolgung um 30 Tage bzw. um 15 % (HR [95%-KI]: 0,85 [0,69; 1,04]) bei einer Nachverfolgung um 100 Tage. Abbildung 79 und Abbildung 80 stellt die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) für den Datenschnitt vom 10.09.2020 für beide Nachbeobachtungsdauern dar.

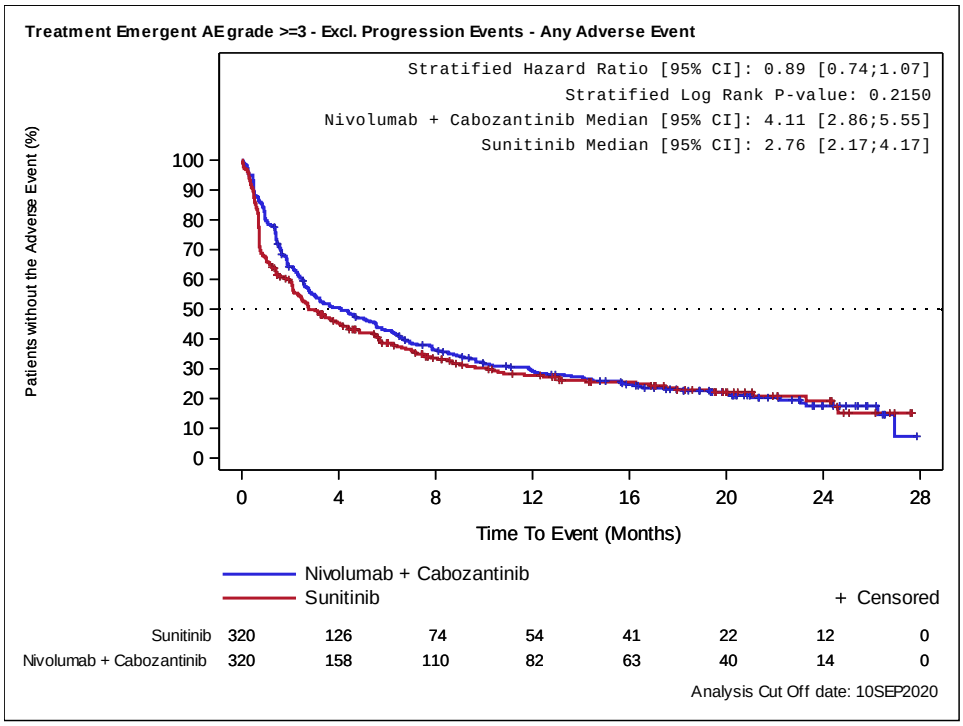


Abbildung 75: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ohne Erfassung der Grunderkrankung mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Gesamtpopulation

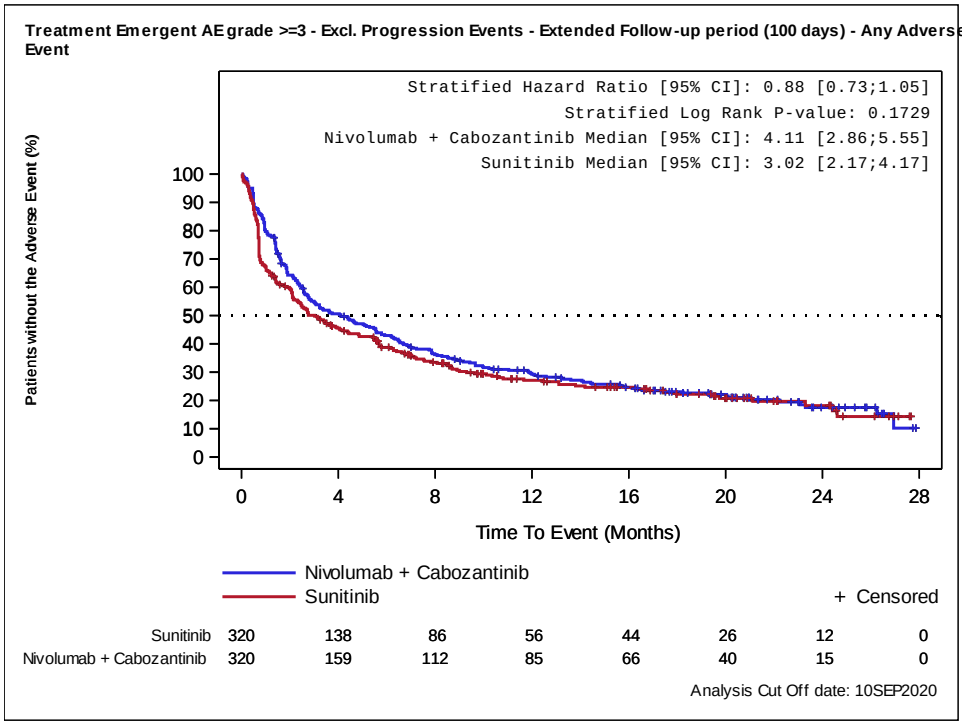


Abbildung 76: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ohne Erfassung der Grunderkrankung mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Gesamtpopulation

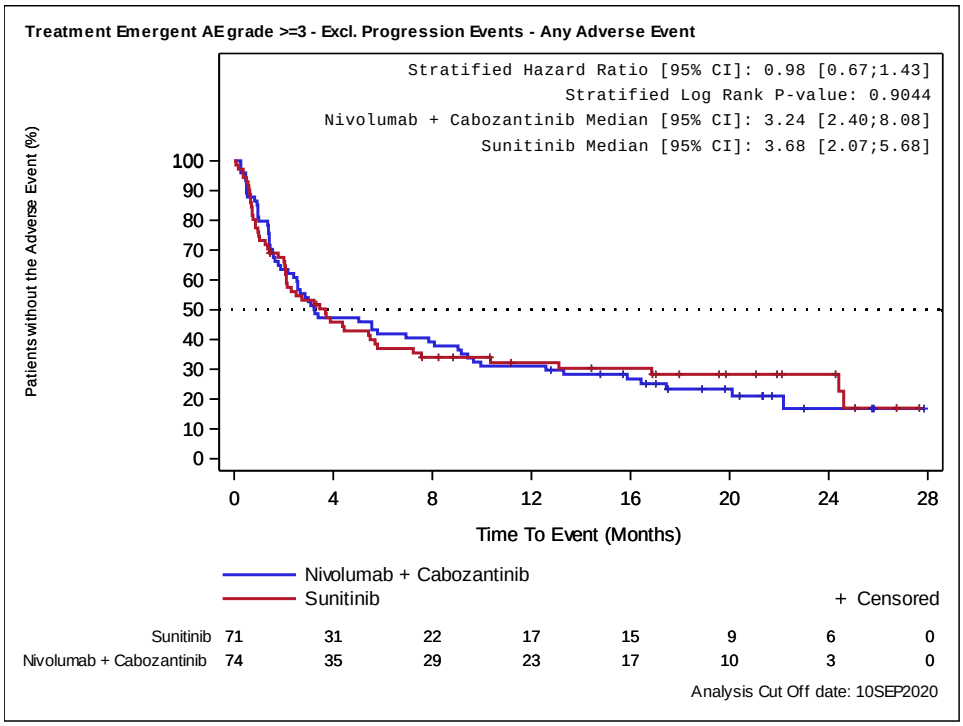


Abbildung 77: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ohne Erfassung der Grunderkrankung mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D1

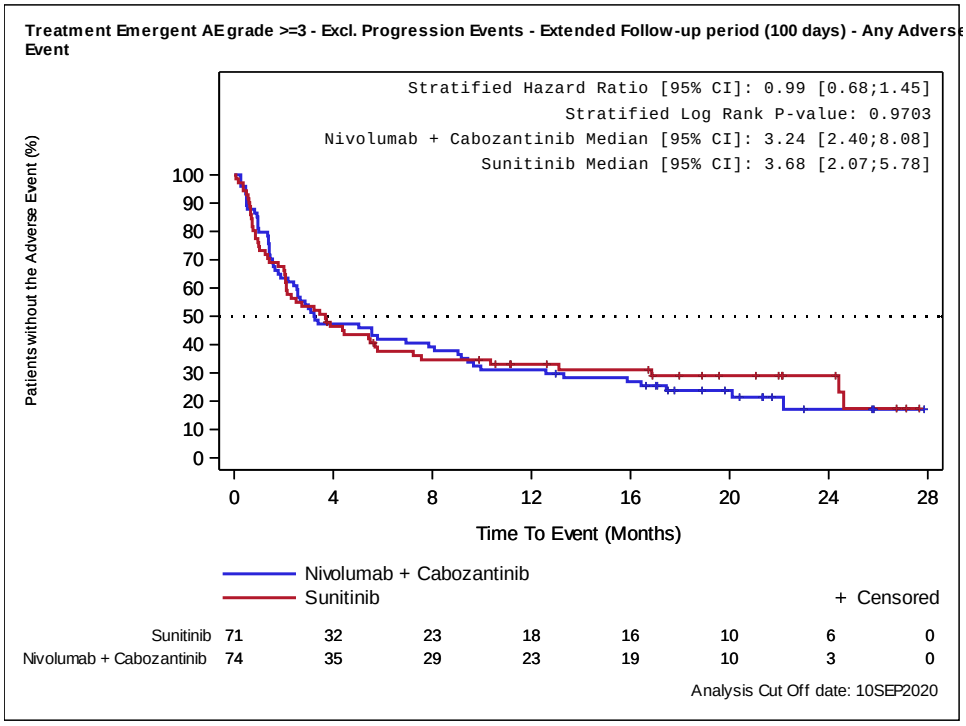


Abbildung 78: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ohne Erfassung der Grunderkrankung mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D1

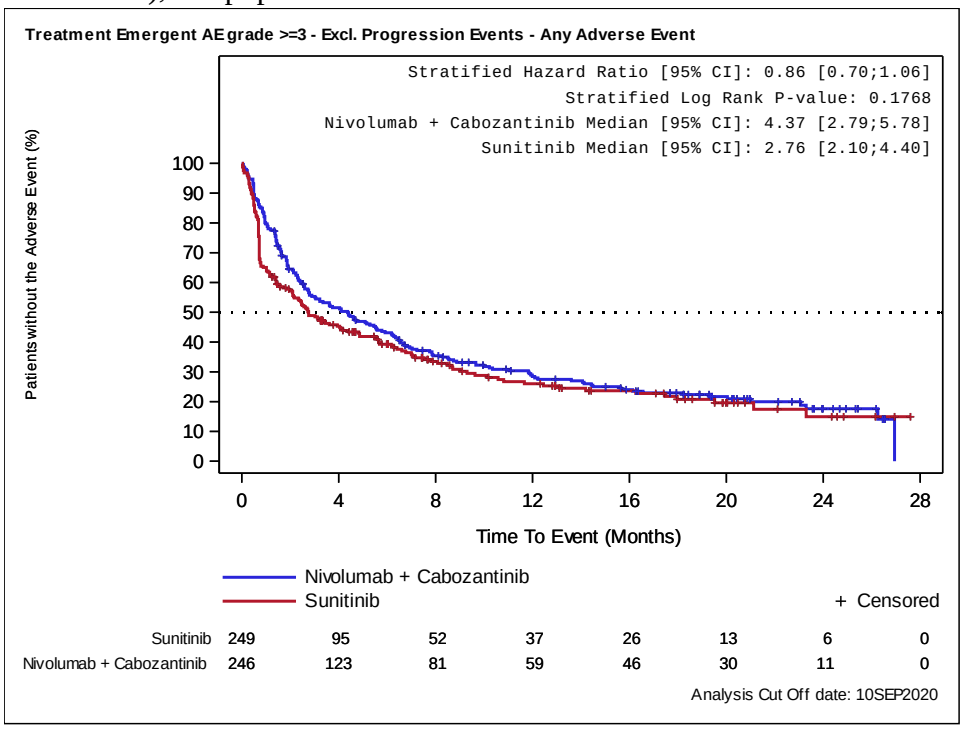


Abbildung 79: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ohne Erfassung der Grunderkrankung mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D2

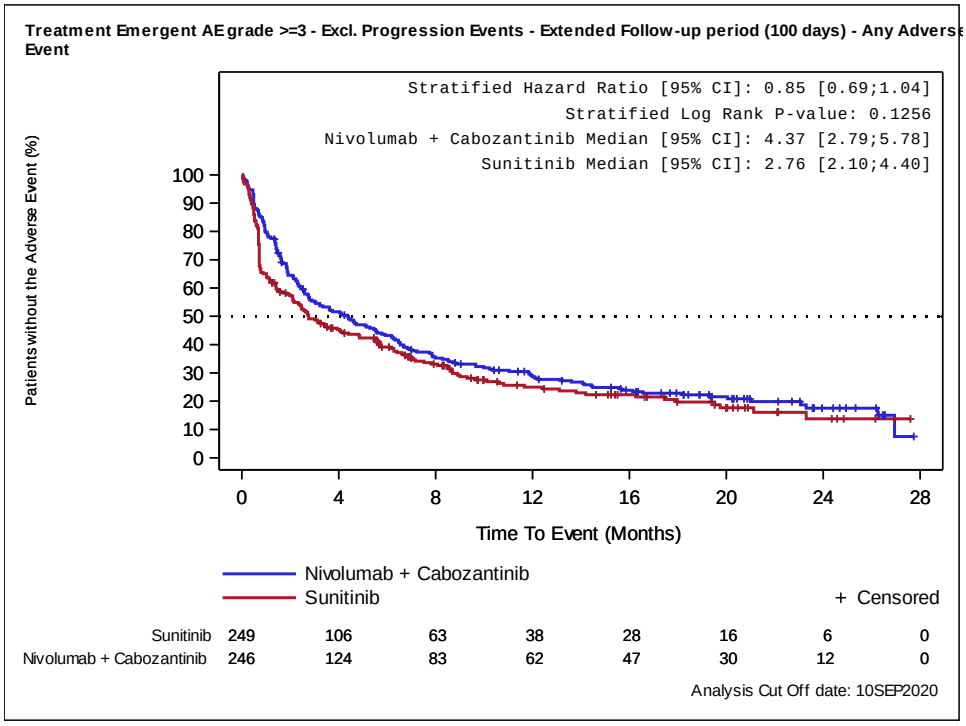


Abbildung 80: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ohne Erfassung der Grunderkrankung mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D2

UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung

Bei 98 Patienten (30,6 %) (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgung) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und 50 Patienten (15,6 %) (30 Tage Nachverfolgung) bzw. 53 Patienten (16,6 %) (100 Tage Nachverfolgung) im Sunitinib-Arm trat bis zum 10. September 2020 ein UE, das zum Therapieabbruch führt, ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung auf. Somit war der Anteil an Patienten mit Ereignis für die Kombinationstherapie höher. Die mediane Zeit [95%-KI] bis zum UE, das zum Therapieabbruch führt, war in beiden Armen und für beide Nachverfolgungsdauern jeweils n. e. [n. e.; n. e.] Monate. Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich somit im Cabozantinib +Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine signifikante Erhöhung des Risikos für das Auftreten eines UE, das zum Therapieabbruch führt, um 63 % (HR [95%-KI]: 1,63 [1,16; 2,30]) bei einer Nachverfolgung um 30 Tage und um 64 % (HR [95%-KI]: 1,64 [1,17; 2,30]) bei einer Nachverfolgung um 100 Tage. Abbildung 81 und Abbildung 82 stellt die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum UE, das zum Therapieabbruch führt, für den Datenschnitt vom 10.09.2020 für beide Nachbeobachtungsdauern dar.

Die Ergebnisse in den beiden Subpopulationen D1 und D2 sind gleichgerichtet.

In Subpopulation D1 trat bis zum 10. September 2020 bei 24 Patienten (32,4 %) (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgung) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und 9 Patienten (12,7 %) (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgung) im Sunitinib-Arm ein UE, das zum Therapieabbruch

führt, ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung auf. Somit war der Anteil an Patienten mit Ereignis für die Kombinationstherapie höher und die mediane Zeit [95%-KI] bis zum UE, das zum Therapieabbruch führt, im Cabozantinib + Nivolumab-Arm mit n. e. [21,95; n. e.] Monaten (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgung) kürzer als im Sunitinib-Arm mit n. e. [n. e.; n. e.] Monaten (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgung). Es ergab sich eine signifikante Erhöhung des Risikos für das Auftreten eines UE, das zum Therapieabbruch führt: HR [95%-KI]: 2,42 [1,12; 5,22] bei einer Nachverfolgung um 30 Tage und 2,53 [1,17; 5,45] bei einer Nachverfolgung um 100 Tage. Abbildung 83 und Abbildung 84 stellt die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum UE, das zum Therapieabbruch führt, für den Datenschnitt vom 10.09.2020 für beide Nachbeobachtungsdauern dar.

In Subpopulation D2 trat bis zum 10. September 2020 bei 74 Patienten (30,1 %) (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgung) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und 41 Patienten (16,5 %) (30 Tage Nachverfolgung) bzw. 44 Patienten (17,4 %) (100 Tage Nachverfolgung) im Sunitinib-Arm ein UE, das zum Therapieabbruch führt, ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung auf. Somit war der Anteil an Patienten mit Ereignis für die Kombinationstherapie höher. Die mediane Zeit [95%-KI] bis zum UE, das zum Therapieabbruch führt, war in beiden Armen und für beide Nachverfolgungsdauern jeweils n. e. [n. e.; n. e.] Monate. Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich somit im Cabozantinib +Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine Erhöhung des Risikos für das Auftreten eines UE, das zum Therapieabbruch führt, um 46 % (HR [95%-KI]: 1,46 [0,99; 2,15]) bei einer Nachverfolgung um 30 Tage bzw. um 47 % (HR [95%-KI]: 1,47 [1,01; 2,13]) bei einer Nachverfolgung um 100 Tage. Abbildung 85 und Abbildung 86 stellt die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum UE, das zum Therapieabbruch führt, für den Datenschnitt vom 10.09.2020 für beide Nachbeobachtungsdauern dar.

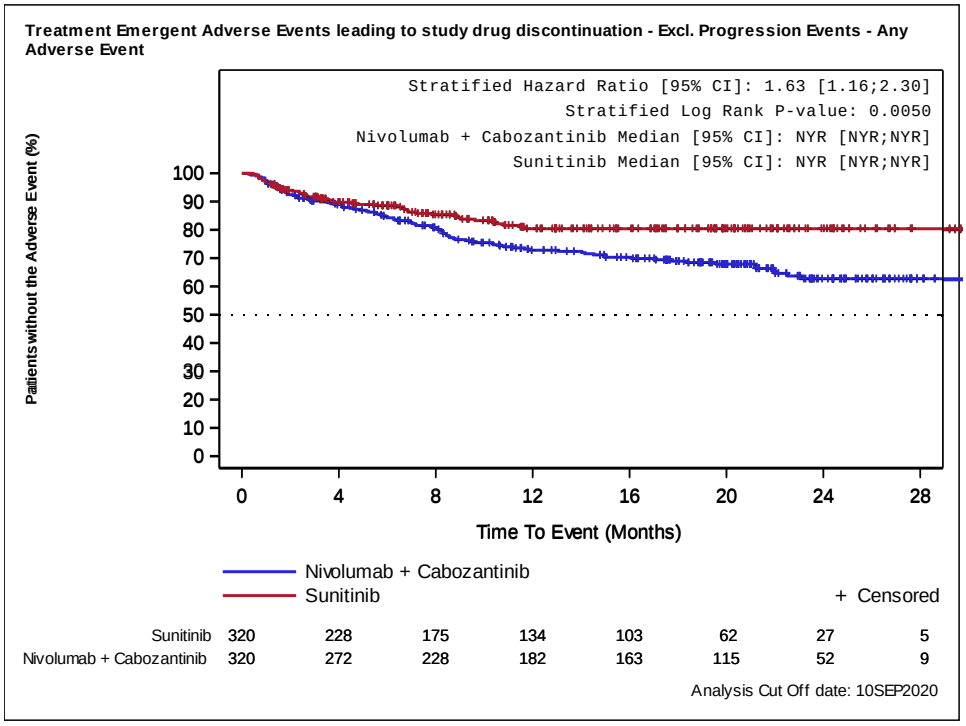


Abbildung 81: Kaplan-Meier-Plot für UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung der Grunderkrankung mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Gesamtpopulation

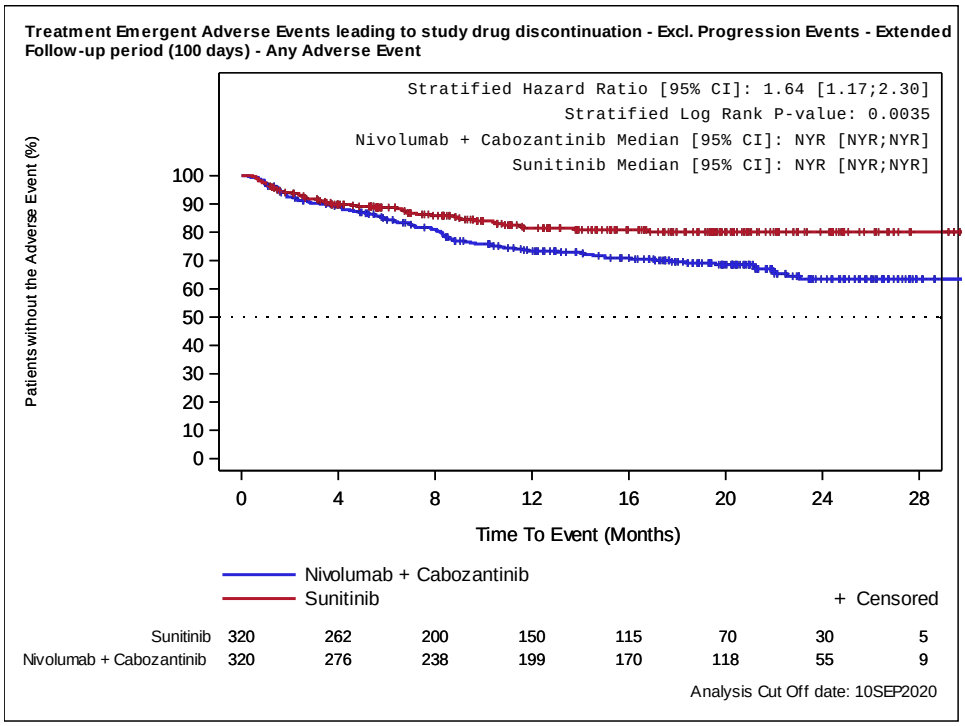


Abbildung 82: Kaplan-Meier-Plot für UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung der Grunderkrankung mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Gesamtpopulation

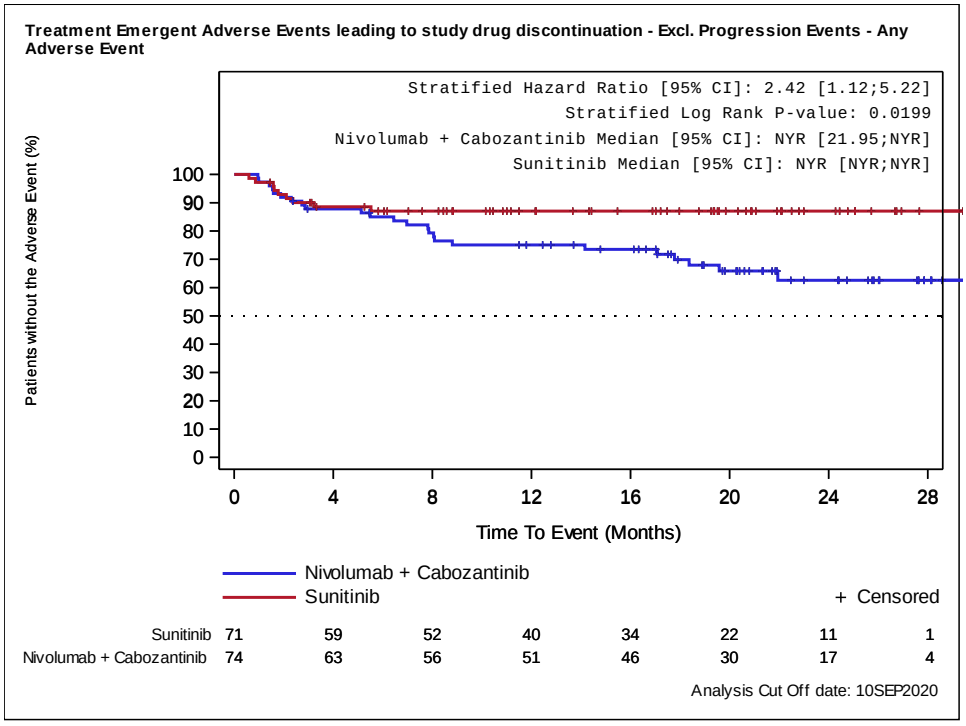


Abbildung 83: Kaplan-Meier-Plot für UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung der Grunderkrankung mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D1

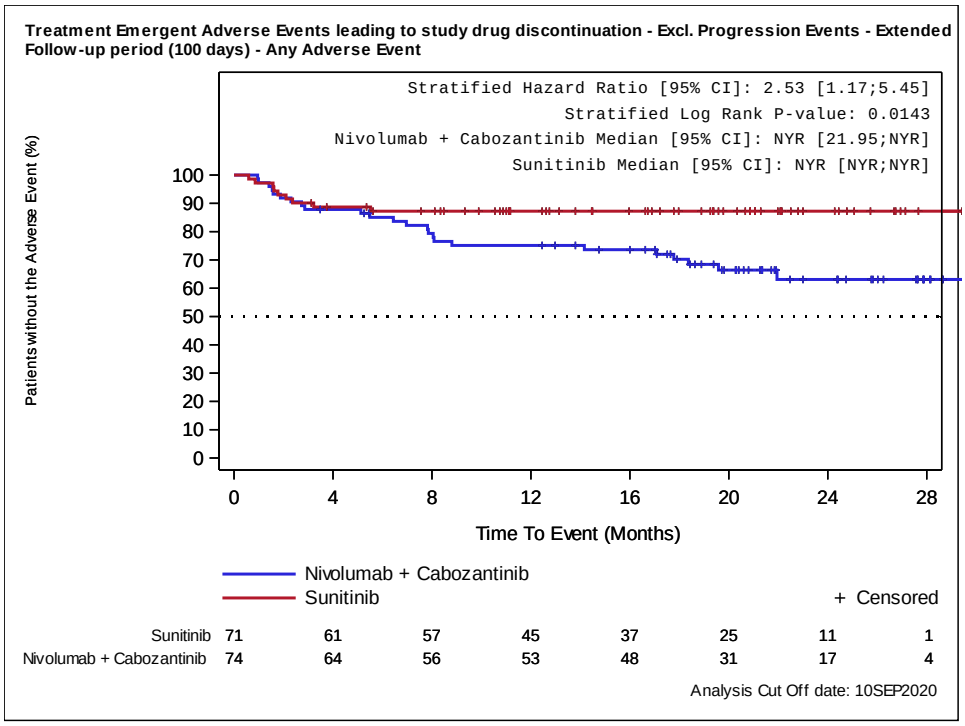


Abbildung 84: Kaplan-Meier-Plot für UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung der Grunderkrankung mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D1

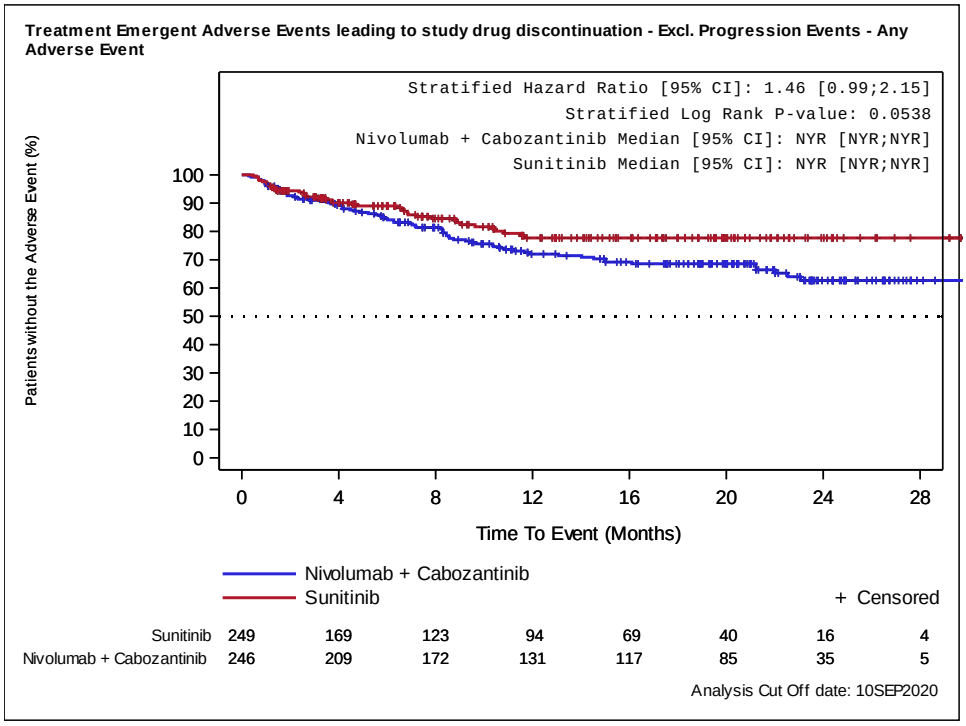


Abbildung 85: Kaplan-Meier-Plot für UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung der Grunderkrankung mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D2

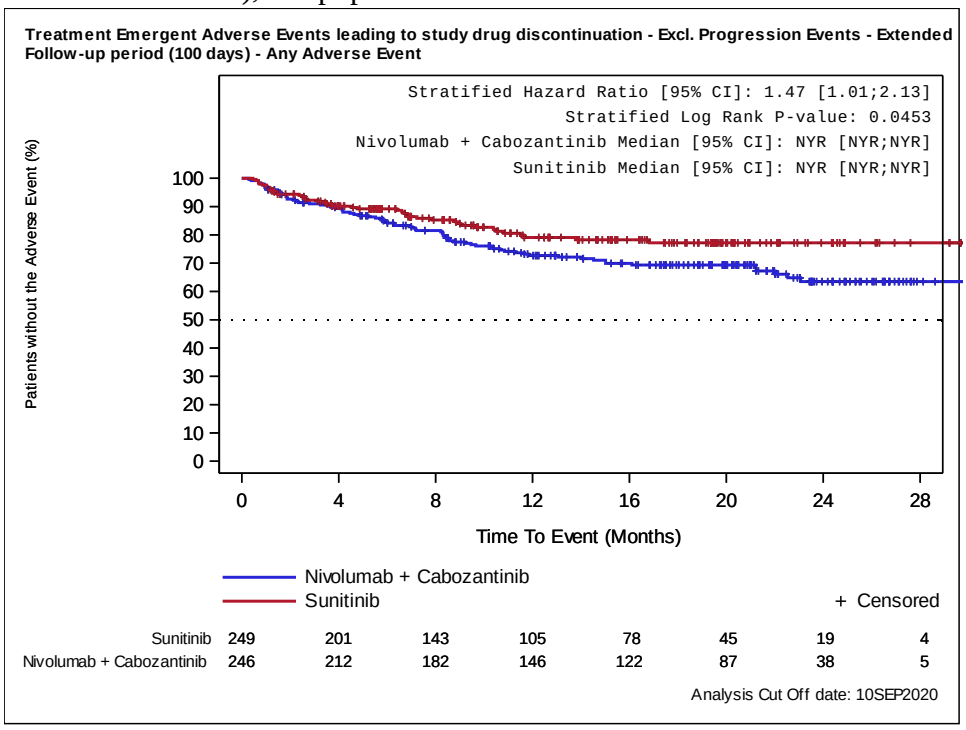


Abbildung 86: Kaplan-Meier-Plot für UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung der Grunderkrankung mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D2

Tabelle 4-32: Ergebnisse für Verträglichkeit (mit Erfassung der Progression der Grunderkrankung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie/ Datenschnitt	Cabozantinib+Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
CheckMate 9ER (CA2099ER)								
Datenschnitt vom 10.09.2020, Sicherheits-Population								
Mit Erfassung der Progression der Grunderkrankung								
Nachverfolgungsperiode: 30 Tage								
Gesamtpopulation								
Zeit bis zum ersten UE	320	319 (99,7)	0,46 [0,43; 0,49]	320	317 (99,1)	0,38 [0,33; 0,43]	0,0402	0,85 [0,72; 1,00]
Zeit bis zum ersten schwerwiegenden UE (SUE)	320	155 (48,4)	18,33 [14,49; n. e.]	320	131 (40,9)	n.e. [14,95; n.e.]	0,5702	0,93 [0,74; 1,18]
Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	320	251 (78,4)	4,11 [2,86; 5,55]	320	234 (73,1)	2,76 [2,14; 4,04]	0,1137	0,86 [0,72; 1,03]
Zeit bis zu UE, die zum Therapieabbruch führten	320	101 (31,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	320	62 (19,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0689	1,34 [0,98; 1,85]
Subpopulation D1								
Zeit bis zum ersten UE	74	74 (100,0)	0,46 [0,26; 0,49]	71	71 (100,0)	0,39 [0,33; 0,49]	0,8761	0,98 [0,70; 1,37]
Zeit bis zum ersten schwerwiegenden UE (SUE)	74	35 (47,3)	19,58 [14,16; n. e.]	71	21 (29,6)	n. e. [24,61; n.e.]	0,1000	1,58 [0,91; 2,74]
Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	74	58 (78,4)	3,24 [2,40; 8,08]	71	51 (71,8)	3,68 [2,07; 5,68]	0,9044	0,98 [0,67; 1,43]
Zeit bis zu UE, die zum Therapieabbruch führten	74	24 (32,4)	n. e. [21,95; n. e.]	71	12 (16,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0948	1,79 [0,90; 3,59]
Subpopulation D2								
Zeit bis zum ersten UE	246	245 (99,6)	0,46 [0,43; 0,49]	249	246 (98,8)	0,36 [0,33; 0,43]	0,0240	0,81 [0,68; 0,98]

Studie/ Datenschnitt	Cabozantinib+Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
Zeit bis zum ersten schwerwiegenden UE (SUE)	246	120 (48,8)	16,59 [12,22; n. e.]	249	110 (44,2)	18,10 [8,67; n. e.]	0,1446	0,82 [0,63; 1,07]
Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	246	193 (78,5)	4,37 [2,79; 5,78]	249	183 (73,5)	2,73 [2,10; 4,07]	0,0822	0,83 [0,67; 1,02]
Zeit bis zu UE, die zum Therapieabbruch führten	246	77 (31,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	249	50 (20,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,2445	1,24 [0,86; 1,78]
Nachverfolgungsperiode: 100 Tage								
Gesamtpopulation								
Zeit bis zum ersten UE	320	320 (100,0)	0,46 [0,43; 0,49]	320	317 (99,1)	0,38 [0,33; 0,43]	0,0476	0,86 [0,73; 1,00]
Zeit bis zum ersten schwerwiegenden UE (SUE)	320	171 (53,4)	16,43 [12,52; 21,88]	320	151 (47,2)	19,25 [10,94; n.e.]	0,4848	0,92 [0,74; 1,15]
Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	320	254 (79,4)	4,11 [2,79; 5,55]	320	246 (76,9)	2,76 [2,14; 4,04]	0,0849	0,85 [0,71; 1,02]
Zeit bis zu UE, die zum Therapieabbruch führten	320	101 (31,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	320	65 (20,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0465	1,37 [1,00; 1,88]
Subpopulation D1								
Zeit bis zum ersten UE	74	74 (100,0)	0,46 [0,26; 0,49]	71	71 (100,0)	0,39 [0,33; 0,49]	0,8761	0,98 [0,70; 1,37]
Zeit bis zum ersten schwerwiegenden UE (SUE)	74	37 (50,0)	18,89 [12,65; n. e.]	71	23 (32,4)	n. e. [21,29; n.e.]	0,0862	1,58 [0,93; 2,69]
Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	74	59 (79,7)	3,24 [2,40; 8,08]	71	51 (71,8)	3,68 [2,07; 5,78]	0,9263	1,02 [0,70; 1,49]
Zeit bis zu UE, die zum Thera-	74	24 (32,4)	n. e. [21,95; n. e.]	71	12 (16,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0734	1,87 [0,93; 3,75]

Studie/ Datenschnitt	Cabozantinib+Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
pieabbruch führten								
Subpopulation D2								
Zeit bis zum ersten UE	246	246 (100,0)	0,46 [0,43; 0,49]	249	246 (98,8)	0,36 [0,33; 0,43]	0,0295	0,82 [0,68; 0,99]
Zeit bis zum ersten schwerwiegenden UE (SUE)	246	134 (54,5)	14,98 [11,73; 21,88]	249	128 (51,4)	11,20 [7,16; 19,25]	0,1090	0,82 [0,64; 1,05]
Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	246	195 (79,3)	4,37 [2,76; 5,59]	249	195 (78,3)	2,76 [2,10; 4,04]	0,0447	0,81 [0,66; 0,99]
Zeit bis zu UE, die zum Therapieabbruch führten	246	77 (31,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	249	53 (21,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,1922	1,26 [0,89; 1,80]

[1]: Median und 95 % KI wurden mittels eines unstratifizierten Produkt-Limit-Schätzer-Überlebensmodell geschätzt.

[2]: Der P-Wert basiert auf einem stratifizierten Log-Rank-Test nach IMDC-Prognose-Risiko-Score (0, 1 – 2, 3 –6), PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt) und Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für die Gesamtpopulation) bzw. nach PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt) und Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für Subpopulation D1) bzw. nach IMDC-Prognose-Risiko-Score (1 – 2, 3 –6), PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt) und Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für Subpopulation D2).

[3]: Die Hazard Ratio basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate), stratifiziert nach dem prognostischen IMDC-Risiko-Score (0, 1 – 2, 3 – 6), der PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 % versus < 1 %, unbestimmt) und der Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt), wie im IRT eingegeben (für die Gesamtpopulation) bzw. nach PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt) und Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für Subpopulation D1) bzw. nach IMDC-Prognose-Risiko-Score (1 – 2, 3 –6), PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt) und Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für Subpopulation D2) und war relativ zur Sunitinib-Gruppe mit < 1 zugunsten der Cabozantinib + Nivolumab-Gruppe.

Abkürzungen: CTCAE: Common terminology criteria for adverse events; IMDC: International Metastatic RCC Database Consortium; IRT: Interactive Response Technology; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl, n.e.: nicht erreicht; PD-L1: Programmed death-ligand 1; RCC: Nierenzellkarzinom; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Die nachfolgend beschriebenen Ergebnisse zum Endpunkt UE (mit Erfassung der Progression der Grunderkrankung) beziehen sich auf Datenschnitt vom 10. September 2020. Generell zeigten die Auswertungen zum Datenschnitt vom 10. September 2020 ähnliche Ergebnisse wie der Datenschnitt vom 30. März 2020 (siehe Anhang 4-H), was für eine hohe Robustheit der Ergebnisse spricht.

UE

Bei 319 Patienten (99,7 %) (30 Tage Nachverfolgung) bzw. 320 Patienten (100 %) (100 Tage Nachverfolgung) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und 317 Patienten (99,1 %) (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgung) im Sunitinib-Arm trat bis zum 10. September 2020 mindestens ein UE auf. Somit war der Anteil an Patienten mit Ereignis zwar vergleichbar, jedoch war die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten UE im Cabozantinib + Nivolumab-Arm mit 0,46 [0,43; 0,49] Monaten (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgung) länger als im Sunitinib-Arm mit 0,38 [0,33; 0,43] Monaten (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgung). Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich somit im Cabozantinib +Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine signifikante Reduktion des Risikos für das Auftreten eines UE um 15 % (HR [95%-KI]: 0,85 [0,72; 1,00]) bei einer Nachverfolgung um 30 Tage und um 14 % (HR [95%-KI]: 0,86 [0,73; 1,00]) bei einer Nachverfolgung um 100 Tage. Abbildung 87 und Abbildung 88 stellt die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum ersten UE für den Datenschnitt vom 10.09.2020 für beide Nachbeobachtungsdauern dar.

Die Ergebnisse in den beiden Subpopulationen D1 und D2 sind gleichgerichtet.

In Subpopulation D1 trat bis zum 10. September 2020 bei 74 Patienten (100 %) (30 bzw. 100 Tage Nachverfolgung) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und 71 Patienten (100 %) (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgung) im Sunitinib-Arm mindestens ein UE auf. Somit war der Anteil an Patienten mit Ereignis zwar vergleichbar, jedoch war die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten UE im Cabozantinib + Nivolumab-Arm mit 0,46 [0,26; 0,49] Monaten (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgung) länger als im Sunitinib-Arm mit 0,39 [0,33; 0,49] Monaten (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgung). Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich somit im Cabozantinib +Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine numerische Reduktion des Risikos für das Auftreten eines UE um 2 % (HR [95%-KI]: 0,98 [0,70; 1,37]) bei einer Nachverfolgung um 30 bzw. 100 Tage. Abbildung 89 und Abbildung 90 stellt die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum ersten UE für den Datenschnitt vom 10.09.2020 für beide Nachbeobachtungsdauern dar.

In Subpopulation D2 trat bis zum 10. September 2020 bei 245 Patienten (99,6 %) (30 Tage Nachverfolgung) bzw. 246 Patienten (100 %) (100 Tage Nachverfolgung) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und 246 Patienten (98,8 %) (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgung) im Sunitinib-Arm mindestens ein UE auf. Somit war der Anteil an Patienten mit Ereignis zwar vergleichbar, jedoch war die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten UE im Cabozantinib + Nivolumab-Arm mit 0,46 [0,43; 0,49] Monaten (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgung) länger als im Sunitinib-Arm mit 0,36 [0,33; 0,43] Monaten (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgung). Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich somit im Cabozantinib +Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine signifikante Reduktion des Risikos

für das Auftreten eines UE um 19 % (HR [95%-KI]: 0,81 [0,68; 0,98]) bei einer Nachverfolgung um 30 Tage und um 18 % (HR [95%-KI]: 0,82 [0,68; 0,99]) bei einer Nachverfolgung um 100 Tage. Abbildung 91 und Abbildung 92 stellt die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum ersten UE für den Datenschnitt vom 10.09.2020 für beide Nachbeobachtungsdauern dar.

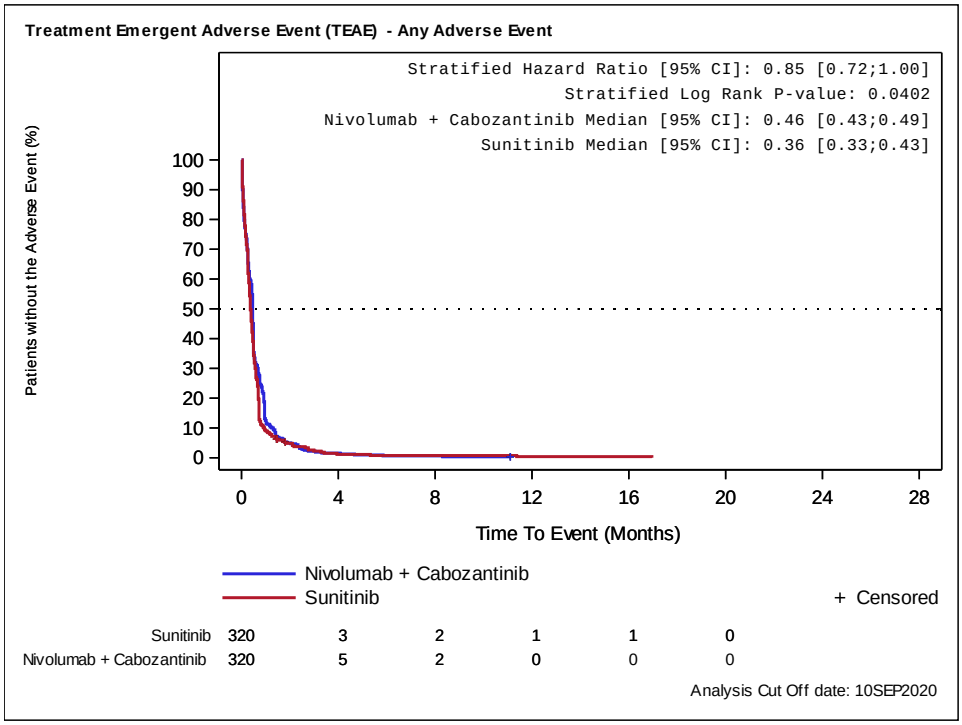


Abbildung 87: Kaplan-Meier-Plot für UE mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Gesamtpopulation

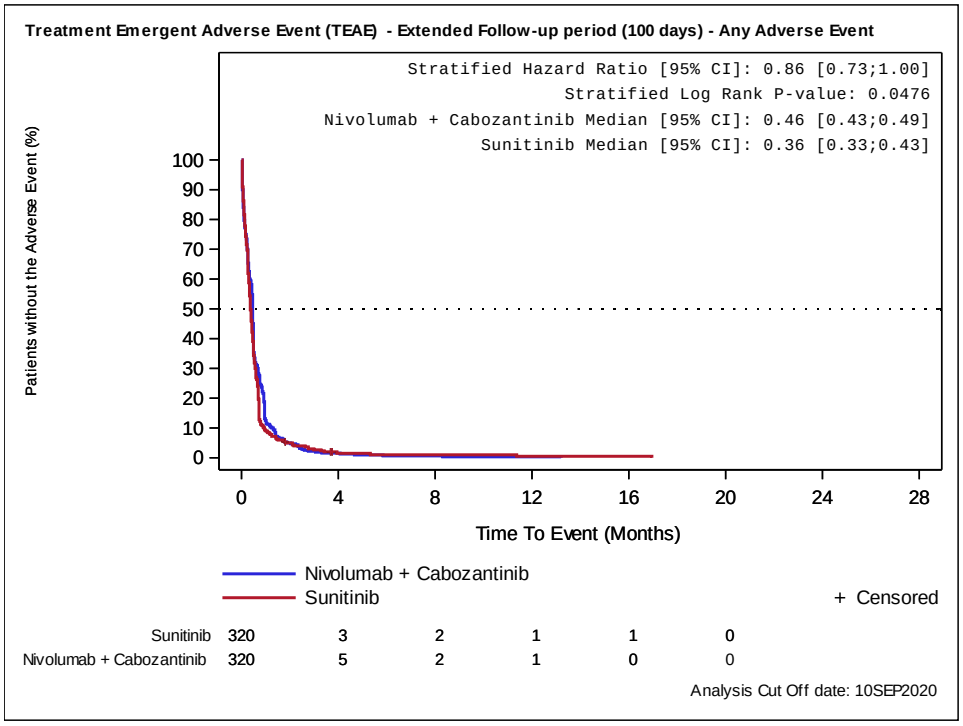


Abbildung 88: Kaplan-Meier-Plot für UE mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Gesamtpopulation

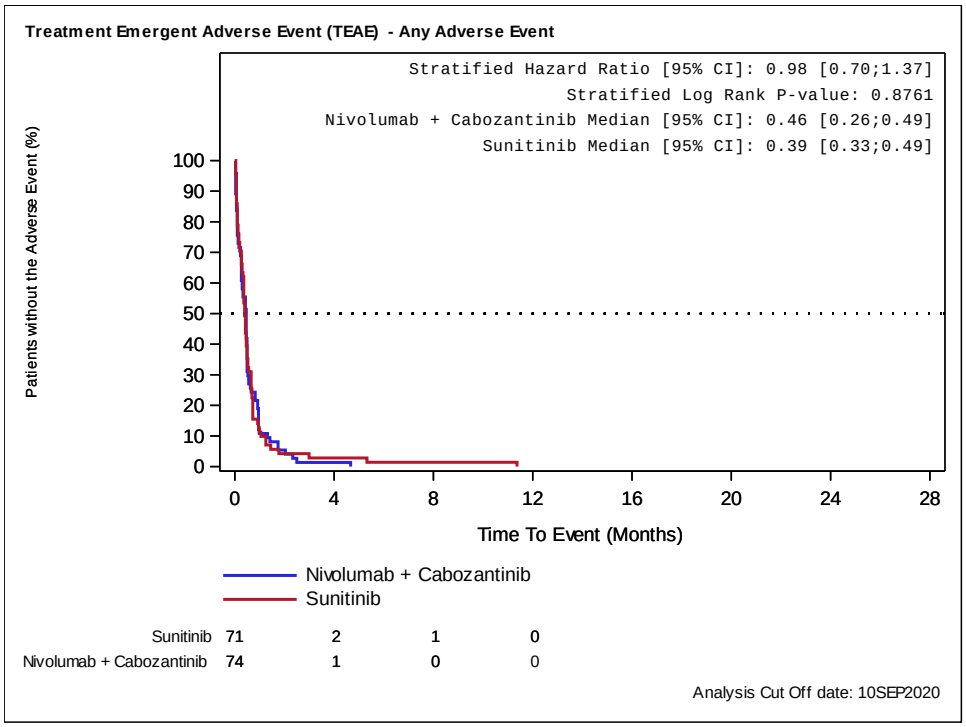


Abbildung 89: Kaplan-Meier-Plot für UE mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D1

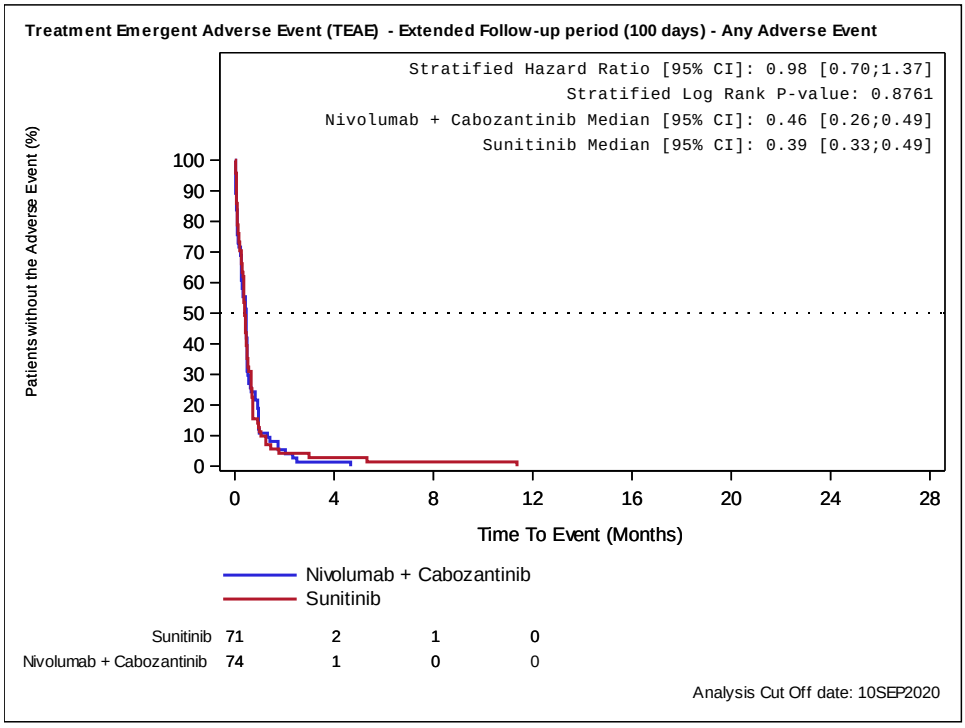


Abbildung 90: Kaplan-Meier-Plot für UE mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D1

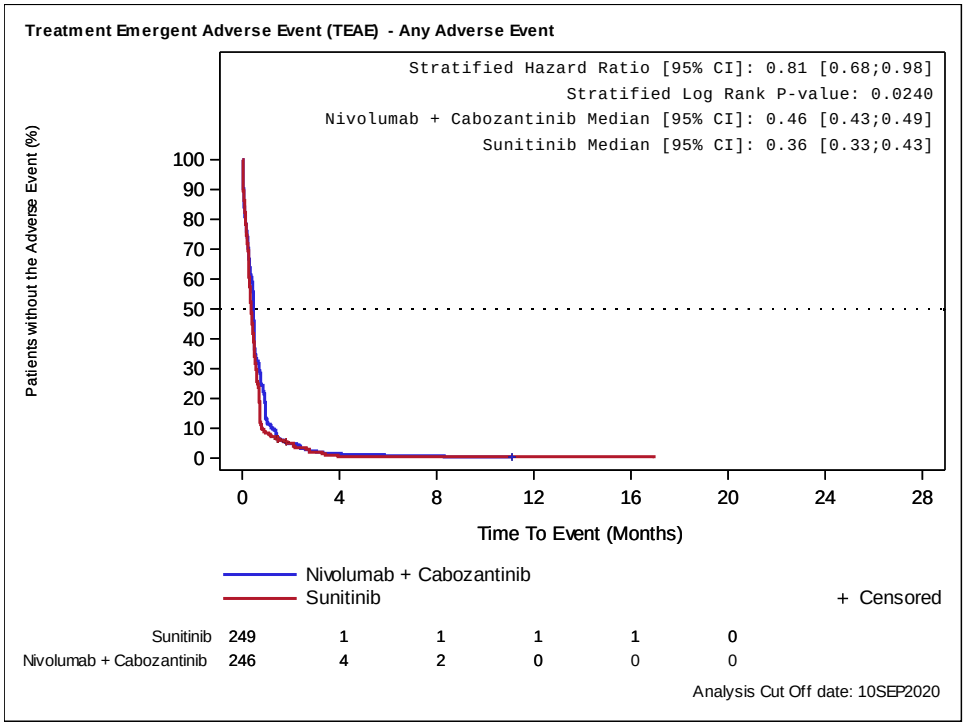


Abbildung 91: Kaplan-Meier-Plot für UE mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D2

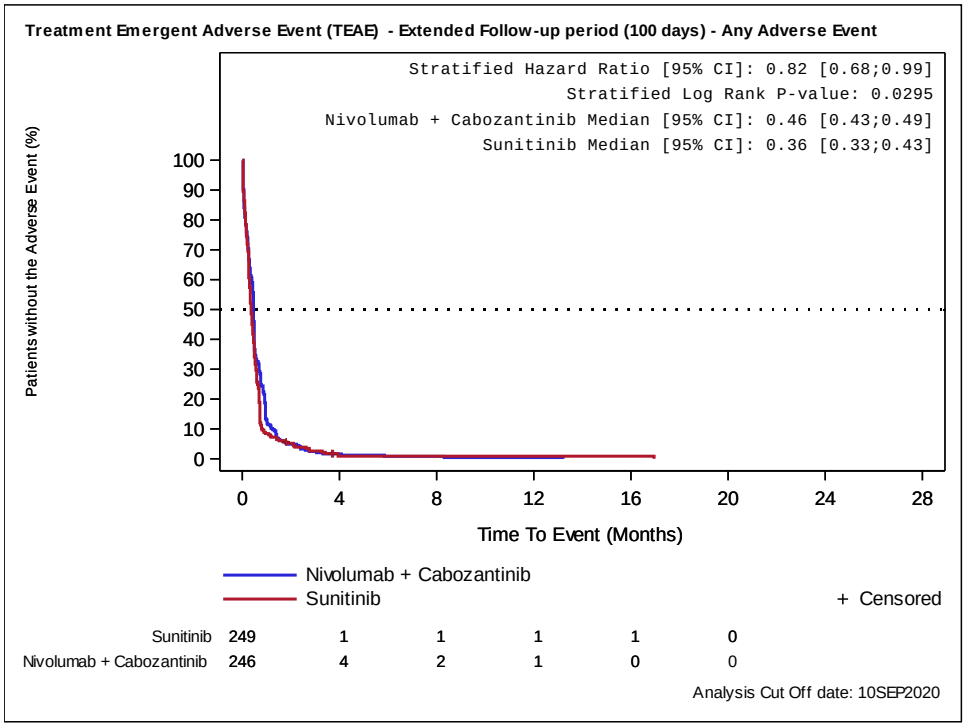


Abbildung 92: Kaplan-Meier-Plot für UE mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D2

SUE

Bei 155 Patienten (48,4 %) (30 Tage Nachverfolgung) bzw. 171 Patienten (53,4 %) (100 Tage Nachverfolgung) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und 131 Patienten (40,9 %) (30 Tage Nachverfolgung) bzw. 151 Patienten (47,2 %) (100 Tage Nachverfolgung) im Sunitinib-Arm trat bis zum 10. September 2020 mindestens ein SUE auf. Somit war der Anteil an Patienten mit Ereignis für die Kombinationstherapie höher und die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten SUE im Cabozantinib + Nivolumab-Arm mit 18,33 [14,49; n. e.] Monaten (30 Tage Nachverfolgung) bzw. 16,43 [12,52; 21,88] Monaten (100 Tage Nachverfolgung) kürzer als im Sunitinib-Arm mit n. e. [14,95; n. e.] Monaten (30 Tage Nachverfolgung) bzw. 19,25 [10,94; n. e.] Monaten (100 Tage Nachverfolgung). Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich im Cabozantinib +Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine Reduktion des Risikos für das Auftreten eines SUE um 7 % (HR [95%-KI]: 0,93 [0,74; 1,18]) bei einer Nachverfolgung um 30 Tage und um 8 % (HR [95%-KI]: 0,92 [0,74; 1,15]) bei einer Nachverfolgung um 100 Tage. Abbildung 93 und Abbildung 94 stellt die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum ersten SUE für den Datenschnitt vom 10.09.2020 für beide Nachbeobachtungsdauern dar.

Die Ergebnisse in Subpopulation D2 sind gleichgerichtet und in Subpopulation D1 entgegengerichtet.

In Subpopulation D1 trat bis zum 10. September 2020 bei 35 Patienten (47,3 %) (30 Tage Nachverfolgung) bzw. 37 Patienten (50,0 %) (100 Tage Nachverfolgung) im Cabozanti-

nib + Nivolumab-Arm und 21 Patienten (29,6 %) (30 Tage Nachverfolgung) bzw. 23 Patienten (32,4 %) (100 Tage Nachverfolgung) im Sunitinib-Arm mindestens ein SUE auf. Somit war der Anteil an Patienten mit Ereignis für die Kombinationstherapie höher und die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten SUE im Cabozantinib + Nivolumab-Arm mit 19,58 [14,16; n. e.] Monaten (30 Tage Nachverfolgung) bzw. 18,89 [12,65; n. e.] Monaten (100 Tage Nachverfolgung) kürzer als im Sunitinib-Arm mit n. e. [24,61; n.e.] (30 Tage Nachverfolgung) bzw. n. e. [21,29; n.e.] Monaten (100 Tage Nachverfolgung). Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich somit im Cabozantinib +Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine Erhöhung des Risikos für das Auftreten eines SUE um 58 % (HR [95%-KI]: 1,58 [0,91; 2,74] bei einer Nachverfolgung um 30 Tage und HR [95%-KI]: 1,58 [0,93; 2,69] bei einer Nachverfolgung um 100 Tage). Abbildung 95 und Abbildung 96 stellt die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum ersten SUE für den Datenschnitt vom 10.09.2020 für beide Nachbeobachtungsdauern dar.

In Subpopulation D2 trat bis zum 10. September 2020 bei 120 Patienten (48,8 %) (30 Tage Nachverfolgung) bzw. 134 Patienten (54,5 %) (100 Tage Nachverfolgung) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und 10 Patienten (44,2 %) (30 Tage Nachverfolgung) bzw. 128 Patienten (51,4 %) (100 Tage Nachverfolgung) im Sunitinib-Arm mindestens ein SUE auf. Somit war der Anteil an Patienten mit Ereignis für die Kombinationstherapie höher und die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten SUE im Cabozantinib + Nivolumab-Arm mit 16,59 [12,22; n. e.] Monaten (30 Tage Nachverfolgung) bzw. 14,98 [11,73; 21,88] Monaten (100 Tage Nachverfolgung) kürzer bzw. länger als im Sunitinib-Arm mit 18,10 [8,67; n. e.] Monaten (30 Tage Nachverfolgung) bzw. 11,20 [7,16; 19,25] Monaten (100 Tage Nachverfolgung). Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich im Cabozantinib +Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine numerische Reduktion des Risikos für das Auftreten eines SUE um 18 % (HR [95%-KI]: 0,82 [0,63; 1,07] bei einer Nachverfolgung um 30 Tage bzw. 0,82 [0,64; 1,05] bei einer Nachverfolgung um 100 Tage). Abbildung 97 und Abbildung 98 stellt die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum ersten SUE für den Datenschnitt vom 10.09.2020 für beide Nachbeobachtungsdauern dar.

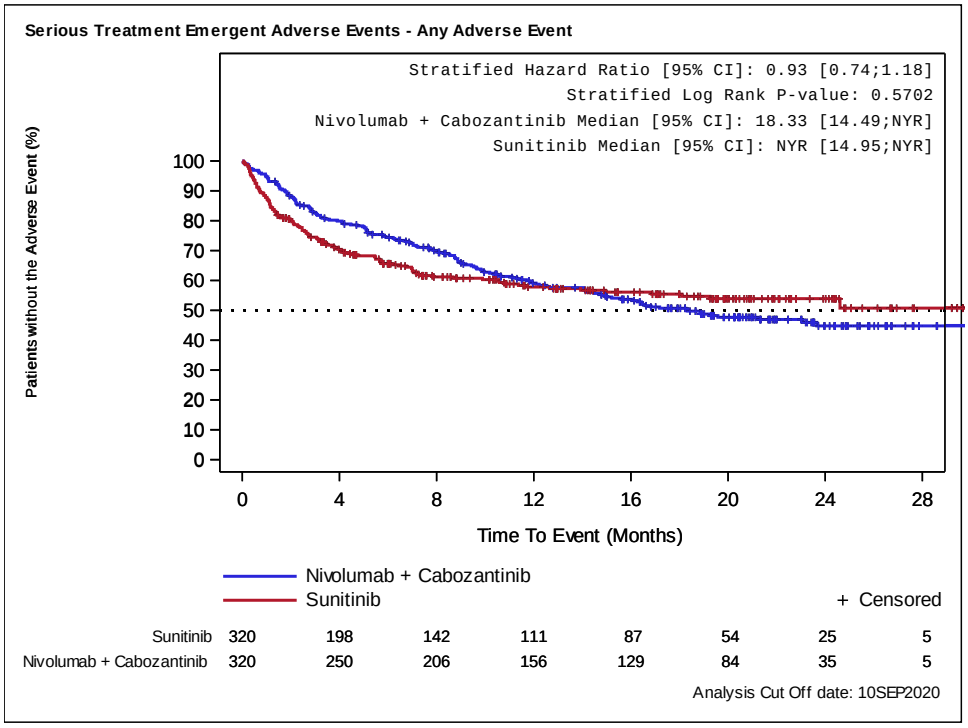


Abbildung 93: Kaplan-Meier-Plot für SUE mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Gesamtpopulation

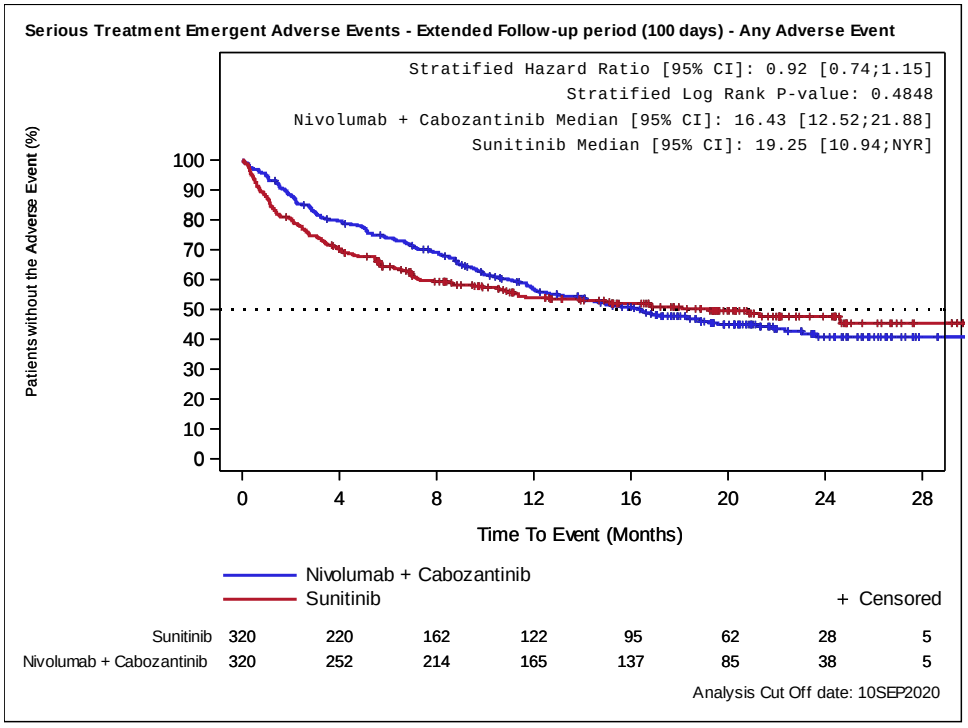


Abbildung 94: Kaplan-Meier-Plot für SUE mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Gesamtpopulation

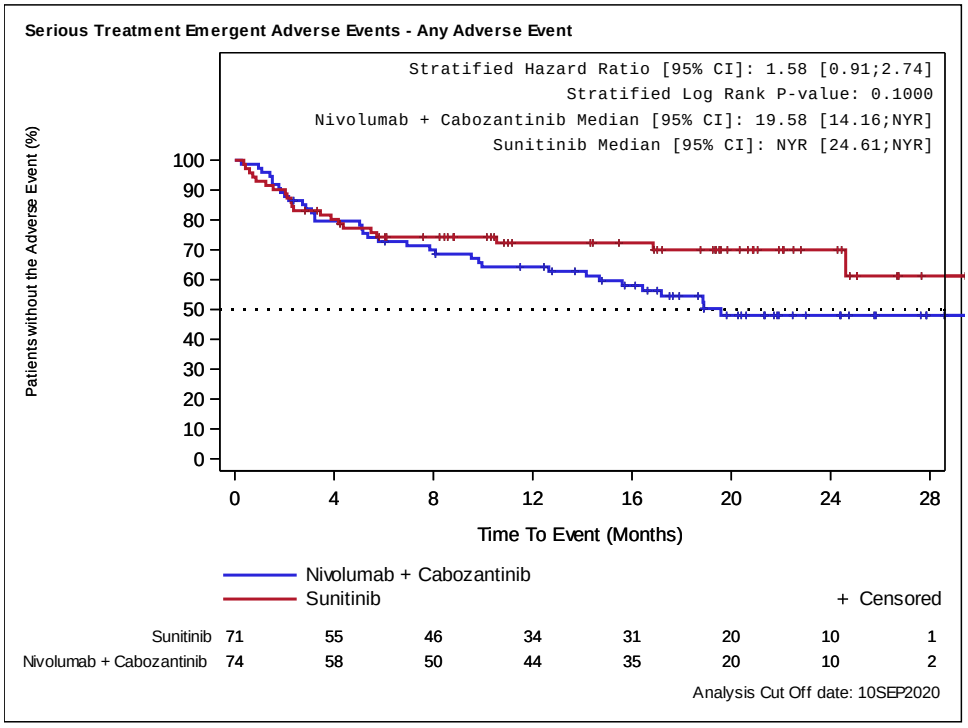


Abbildung 95: Kaplan-Meier-Plot für SUE mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D1

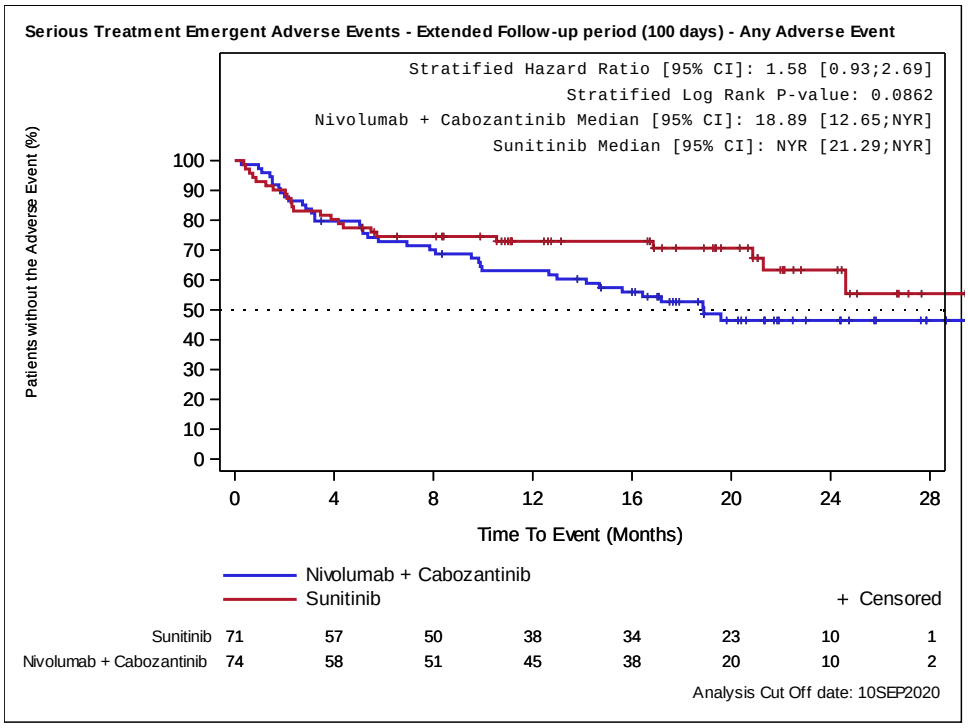


Abbildung 96: Kaplan-Meier-Plot für SUE mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D1

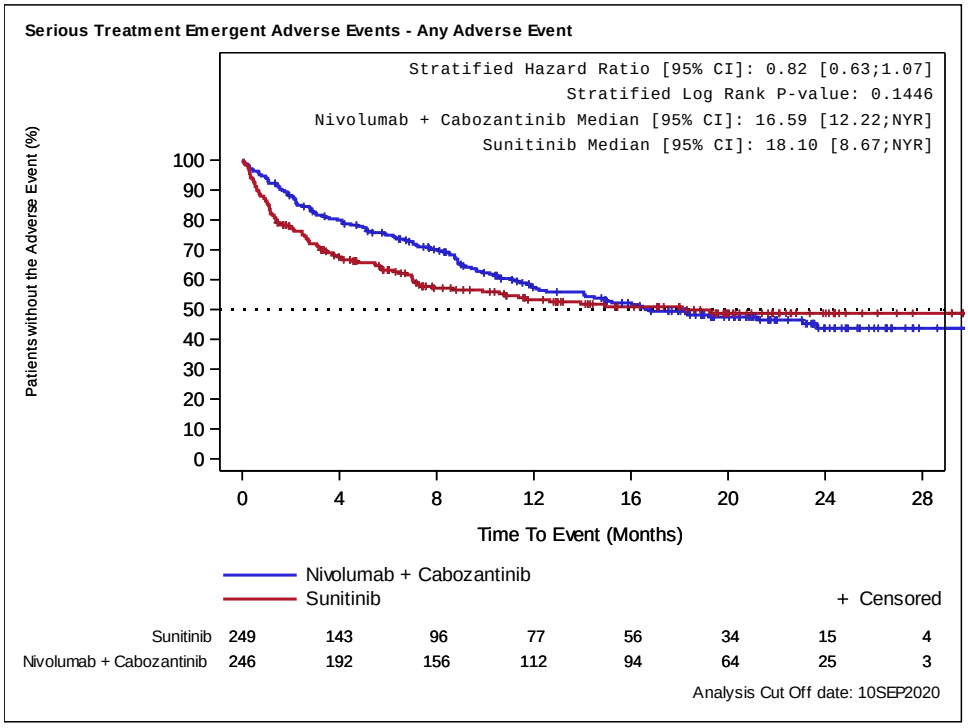


Abbildung 97: Kaplan-Meier-Plot für SUE mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D2

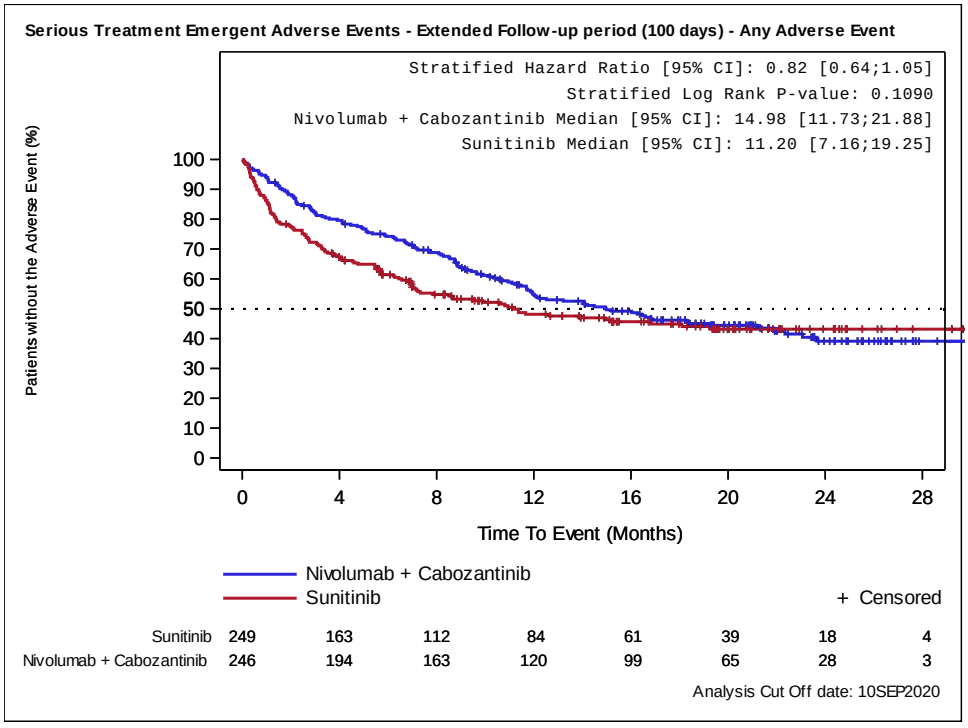


Abbildung 98: Kaplan-Meier-Plot für SUE mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D2

Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)

Bei 251 Patienten (78,4 %) (30 Tage Nachverfolgung) bzw. 254 Patienten (79,4 %) (100 Tage Nachverfolgung) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und 234 Patienten (73,1 %) (30 Tage Nachverfolgung) bzw. 246 Patienten (76,9 %) (100 Tage Nachverfolgung) im Sunitinib-Arm trat bis zum 10. September 2020 mindestens ein schweres UE (CTCAE-Grad ≥ 3) auf. Somit war der Anteil an Patienten mit Ereignis für die Kombinationstherapie zwar höher, jedoch die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm mit 4,11 [2,86; 5,55] (30 Tage Nachverfolgung) bzw. 4,11 [2,79; 5,55] Monaten (100 Tage Nachverfolgung) länger als im Sunitinib-Arm mit 2,76 [2,14; 4,04] Monaten (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgung). Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich somit im Cabozantinib +Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine Reduktion des Risikos für das Auftreten eines schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) um 14 % (HR [95%-KI]: 0,86 [0,72; 1,03]) bei einer Nachverfolgung um 30 Tage und um 15 % (HR [95%-KI]: 0,85 [0,71; 1,02]) bei einer Nachverfolgung um 100 Tage. Abbildung 99 und Abbildung 100 stellt die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) für den Datenschnitt vom 10.09.2020 für beide Nachbeobachtungsdauern dar.

Die Ergebnisse in den beiden Subpopulationen D1 und D2 sind gleichgerichtet.

In Subpopulation D1 trat bis zum 10. September 2020 bei 58 Patienten (78,4 %) (30 Tage Nachverfolgung) bzw. 59 Patienten (79,7 %) (100 Tage Nachverfolgung) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und 51 Patienten (71,8 %) (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgung) im Sunitinib-Arm mindestens ein schweres UE (CTCAE-Grad ≥ 3) auf. Somit war der Anteil an Patienten mit Ereignis für die Kombinationstherapie höher und die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm mit 3,24 [2,40; 8,08] Monaten (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgung) kürzer als im Sunitinib-Arm mit 3,68 [2,07; 5,68] Monaten (30 Tage Nachverfolgung) bzw. 3,68 [2,07; 5,78] Monaten (100 Tage Nachverfolgung). Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich im Cabozantinib +Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine Reduktion des Risikos für das Auftreten eines schweres UE (CTCAE-Grad ≥ 3) um 2 % (HR [95%-KI]: 0,98 [0,67; 1,43]) bei einer Nachverfolgung um 30 Tage und eine Erhöhung um 2 % (HR [95%-KI]: 1,02 [0,70; 1,49]) bei einer Nachverfolgung um 100 Tage. Abbildung 101 und Abbildung 102 stellt die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) für den Datenschnitt vom 10.09.2020 für beide Nachbeobachtungsdauern dar.

In Subpopulation D2 trat bis zum 10. September 2020 bei 193 Patienten (78,5 %) (30 Tage Nachverfolgung) bzw. 195 Patienten (79,3 %) (100 Tage Nachverfolgung) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und 183 Patienten (73,5 %) (30 Tage Nachverfolgung) bzw. 195 Patienten (78,3 %) (100 Tage Nachverfolgung) im Sunitinib-Arm mindestens ein schweres UE (CTCAE-Grad ≥ 3) auf. Somit war der Anteil an Patienten mit Ereignis für die Kombinationstherapie zwar höher, die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm mit 4,37 [2,79; 5,78] Monaten (30 Tage Nachverfolgung) bzw. 4,37 [2,76; 5,59] Monaten (100 Tage Nachverfolgung) jedoch

länger als im Sunitinib-Arm mit 2,73 [2,10; 4,07] Monaten (30 Tage Nachverfolgung) bzw. 2,76 [2,10; 4,04] Monaten (100 Tage Nachverfolgung). Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich somit im Cabozantinib +Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine numerische Reduktion des Risikos für das Auftreten eines schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) um 17 % (HR [95%-KI]: 0,83 [0,67; 1,02]) bei einer Nachverfolgung um 30 Tage bzw. um 19 % (HR [95%-KI]: 0,81 [0,66; 0,99]) bei einer Nachverfolgung um 100 Tage. Abbildung 103 und Abbildung 104 stellt die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) für den Datenschnitt vom 10.09.2020 für beide Nachbeobachtungsdauern dar.

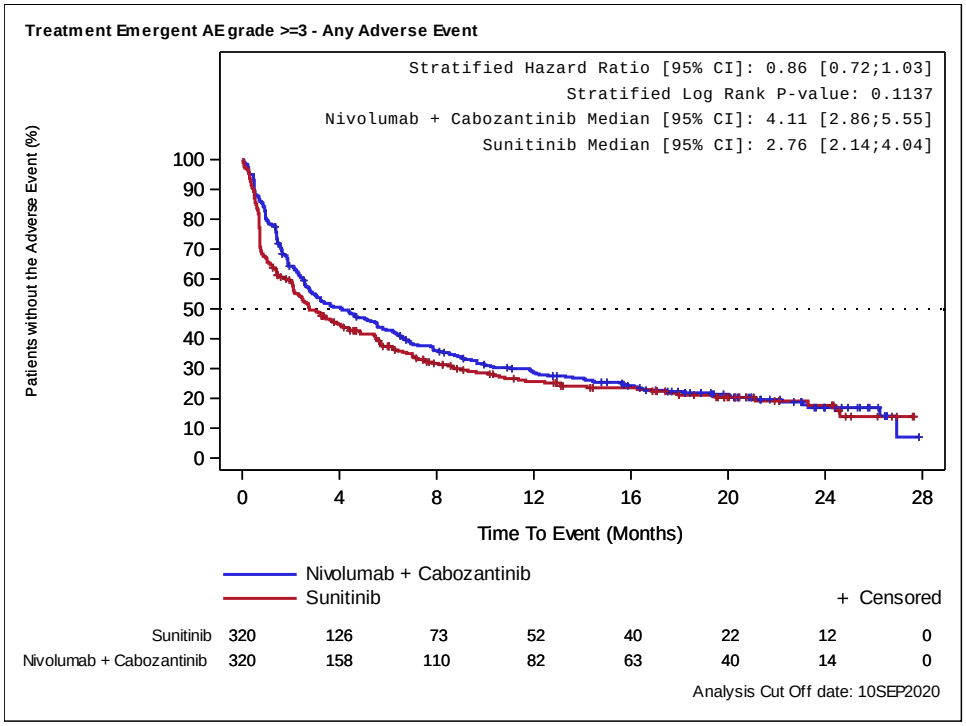


Abbildung 99: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Gesamtpopulation

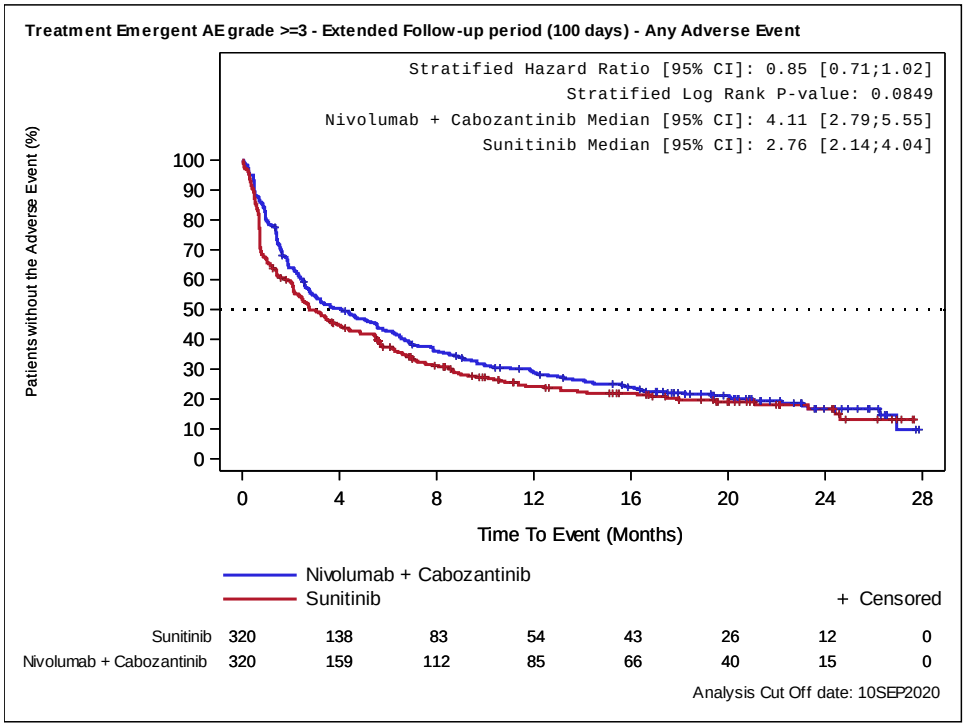


Abbildung 100: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Gesamtpopulation

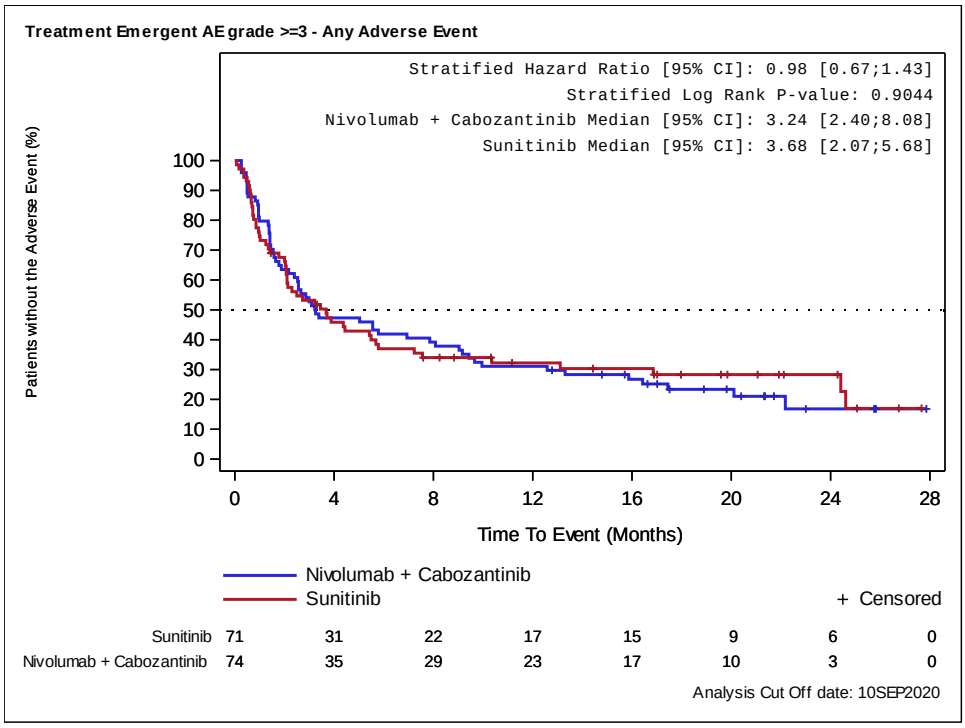


Abbildung 101: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D1

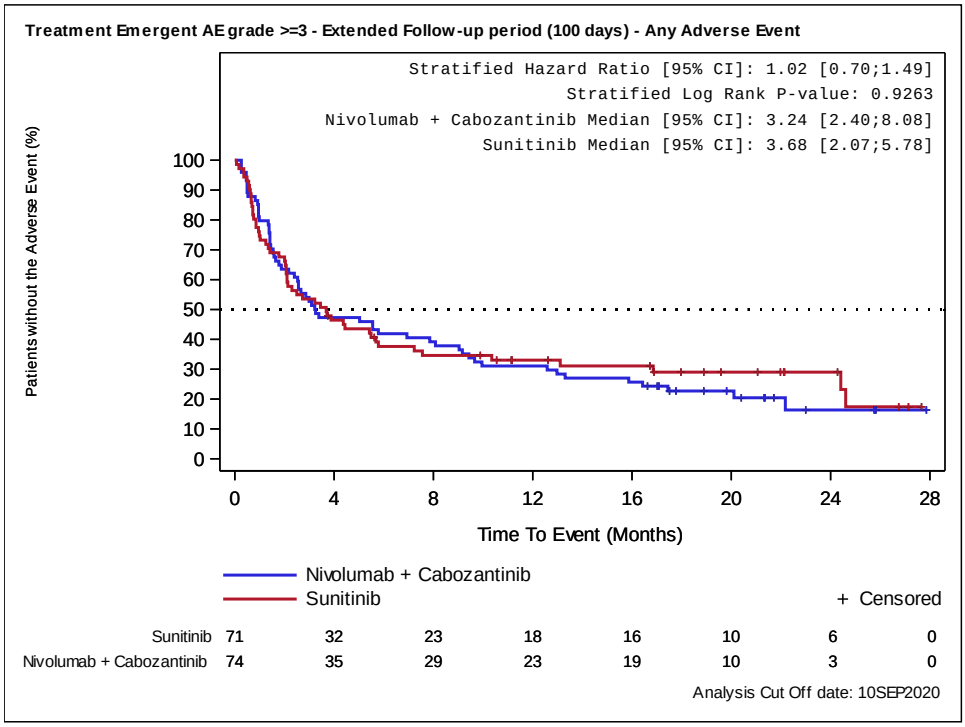


Abbildung 102: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D1

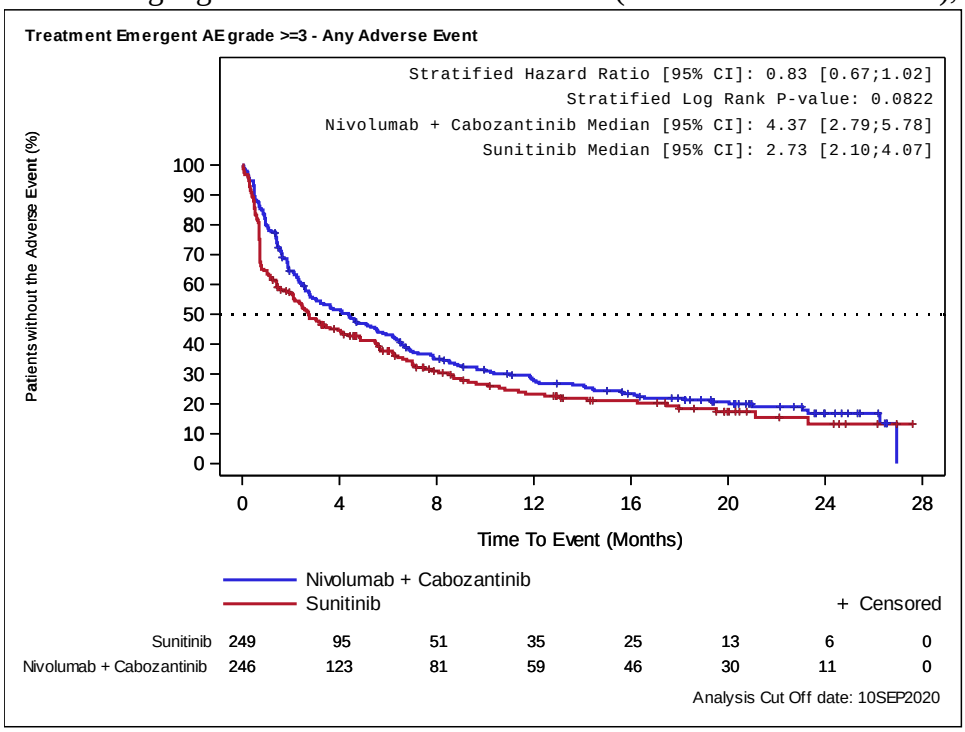


Abbildung 103: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D2

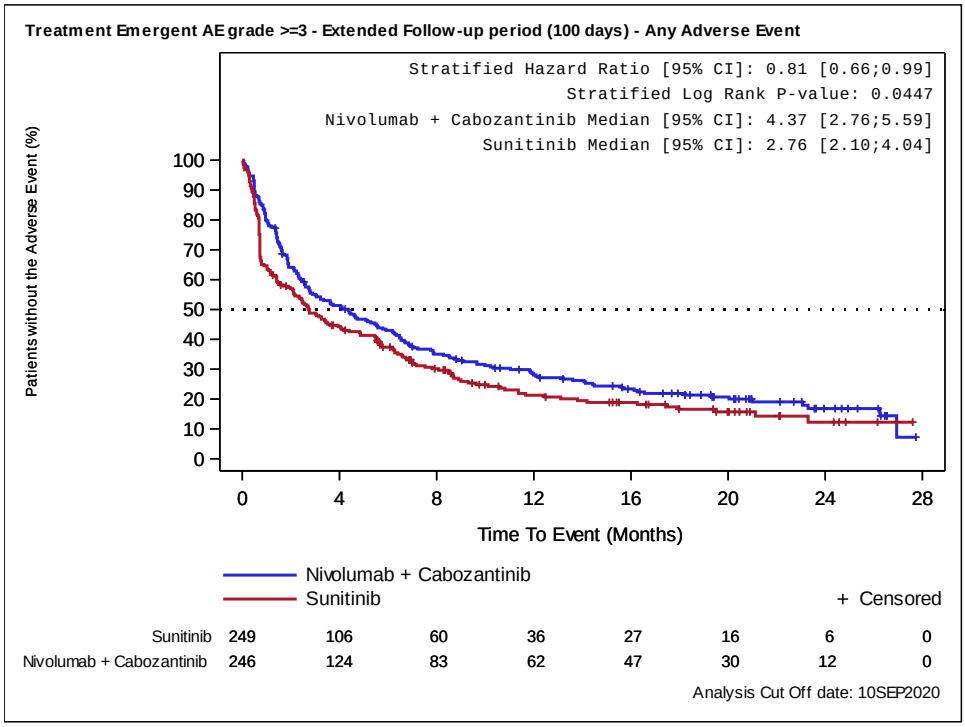


Abbildung 104: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D2

UE, die zum Therapieabbruch führen

Bei 101 Patienten (31,6 %) (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgung) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und 62 Patienten (19,4 %) (30 Tage Nachverfolgung) bzw. 65 Patienten (20,3 %) (100 Tage Nachverfolgung) im Sunitinib-Arm trat bis zum 10. September 2020 ein UE, das zum Therapieabbruch führt, auf. Somit war der Anteil an Patienten mit Ereignis für die Kombinationstherapie höher. Die mediane Zeit [95%-KI] bis zum UE, das zum Therapieabbruch führt, war in beiden Armen und für beide Nachverfolgungsdauern jeweils n. e. [n. e.; n. e.] Monate. Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich somit im Cabozantinib +Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine Erhöhung des Risikos für das Auftreten eines UE, das zum Therapieabbruch führt, um 34 % (HR [95%-KI]: 1,63 [1,34; 1,85]) bei einer Nachverfolgung um 30 Tage und um 37 % (HR [95%-KI]: 1,37 [1,00; 1,88]) bei einer Nachverfolgung um 100 Tage. Abbildung 105 und Abbildung 106 stellt die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum UE, das zum Therapieabbruch führt, für den Datenschnitt vom 10.09.2020 für beide Nachbeobachtungsdauern dar.

Die Ergebnisse in den beiden Subpopulationen D1 und D2 sind gleichgerichtet.

In Subpopulation D1 trat bis zum 10. September 2020 bei 24 Patienten (32,4 %) (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgung) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und 12 Patienten (16,9 %) (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgung) im Sunitinib-Arm ein UE, das zum Therapieabbruch führt, auf. Somit war der Anteil an Patienten mit Ereignis für die Kombinationstherapie höher und die mediane Zeit [95%-KI] bis zum UE, das zum Therapieabbruch führt, im

Cabozantinib + Nivolumab-Arm mit n. e. [21,95; n. e.] Monaten (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgung) kürzer als im Sunitinib-Arm mit n. e. [n. e.; n. e.] Monaten (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgung). Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich somit im Cabozantinib +Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine Erhöhung des Risikos für das Auftreten eines UE, das zum Therapieabbruch führt, um 79 % (HR [95%-KI]: 1,79 [0,90; 3,59]) bei einer Nachverfolgung um 30 Tage und um 87 % (HR [95%-KI]: 1,87 [0,93; 3,75]) bei einer Nachverfolgung um 100 Tage.. Abbildung 107 und Abbildung 108 stellt die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum UE, das zum Therapieabbruch führt, für den Datenschnitt vom 10.09.2020 für beide Nachbeobachtungsdauern dar.

In Subpopulation D2 trat bis zum 10. September 2020 bei 77 Patienten (31,3 %) (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgung) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und 50 Patienten (20,1 %) (30 Tage Nachverfolgung) bzw. 53 Patienten (21,3 %) (100 Tage Nachverfolgung) im Sunitinib-Arm ein UE, das zum Therapieabbruch führt, auf. Somit war der Anteil an Patienten mit Ereignis für die Kombinationstherapie höher. Die mediane Zeit [95%-KI] bis zum UE, das zum Therapieabbruch führt, war in beiden Armen und für beide Nachverfolgungsdauern jeweils n. e. [n. e.; n. e.] Monate. Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich somit im Cabozantinib +Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine Erhöhung des Risikos für das Auftreten eines UE, das zum Therapieabbruch führt, um 24 % (HR [95%-KI]: 1,24 [0,86; 1,78]) bei einer Nachverfolgung um 30 Tage bzw. um 26 % (HR [95%-KI]: 1,26 [0,89; 1,80]) bei einer Nachverfolgung um 100 Tage. Abbildung 109 und Abbildung 110 stellt die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum UE, das zum Therapieabbruch führt, für den Datenschnitt vom 10.09.2020 für beide Nachbeobachtungsdauern dar.

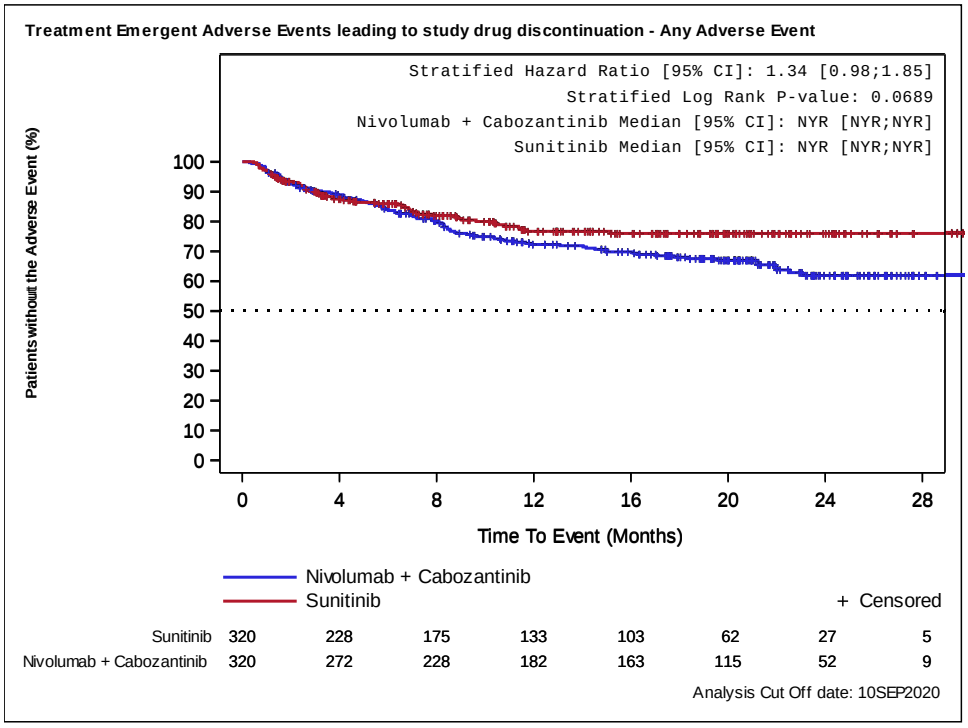


Abbildung 105: Kaplan-Meier-Plot für UE, die zum Therapieabbruch führen, mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Gesamtpopulation

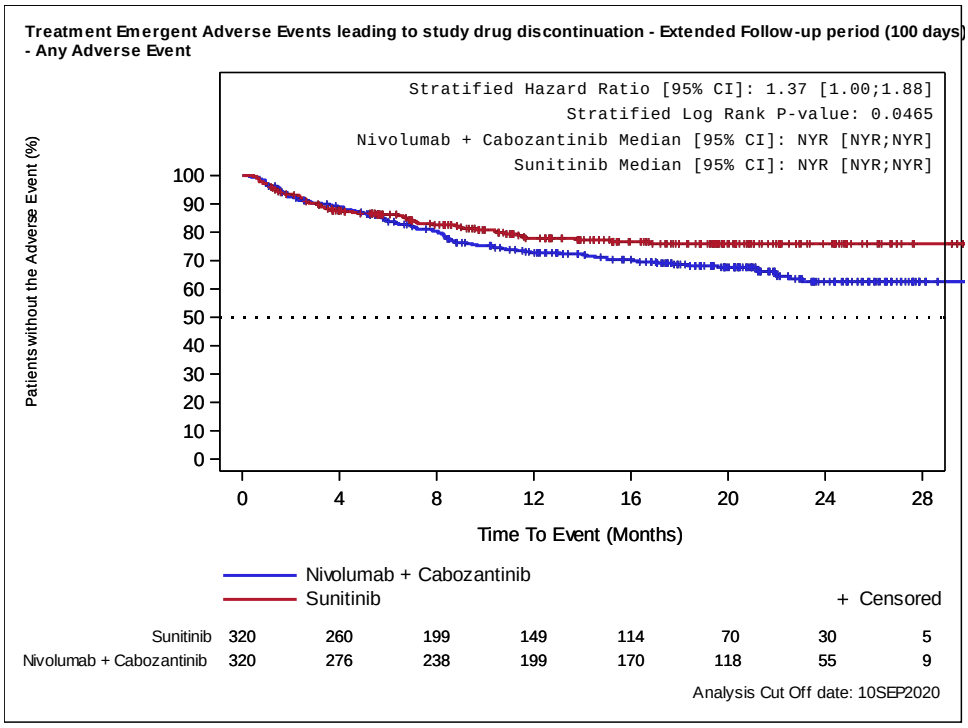


Abbildung 106: Kaplan-Meier-Plot für UE, die zum Therapieabbruch führen, mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Gesamtpopulation

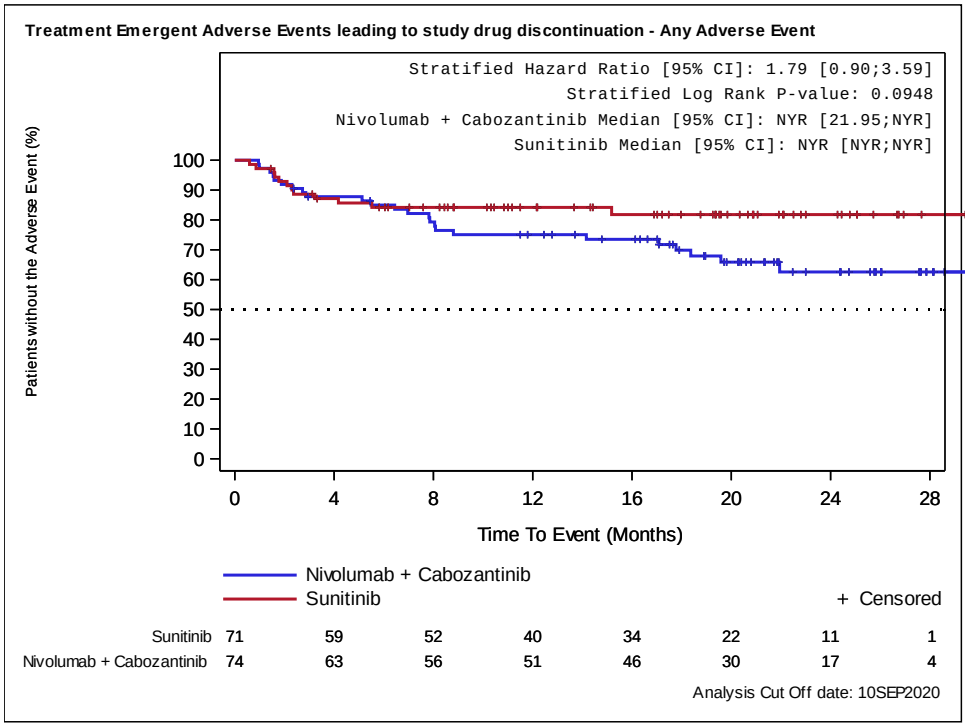


Abbildung 107: Kaplan-Meier-Plot für UE, die zum Therapieabbruch führen, mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D1

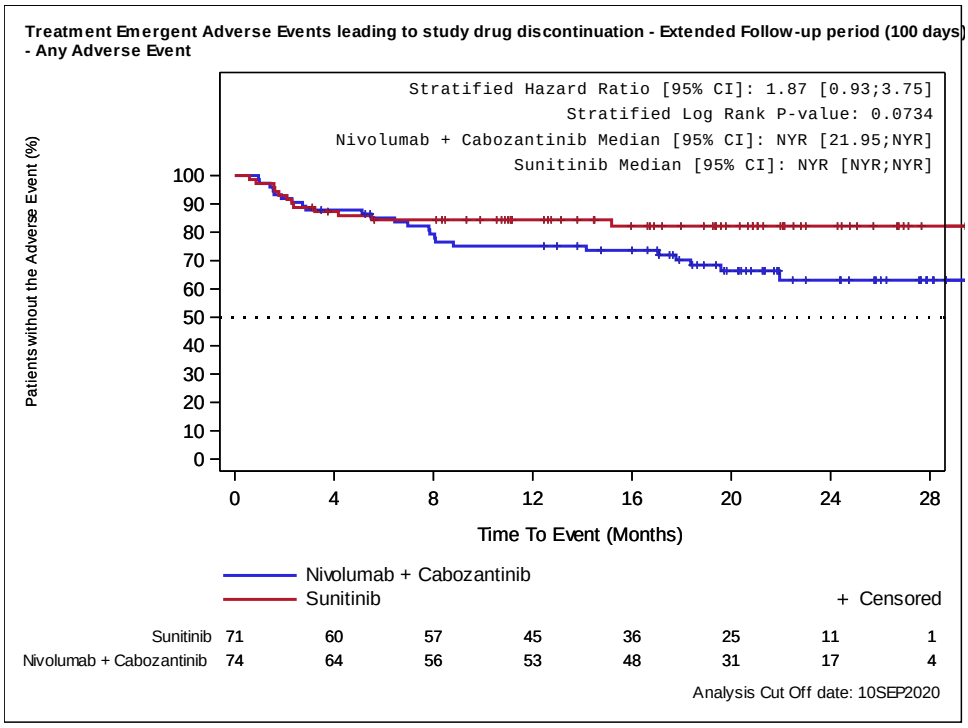


Abbildung 108: Kaplan-Meier-Plot für UE, die zum Therapieabbruch führen, mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D1

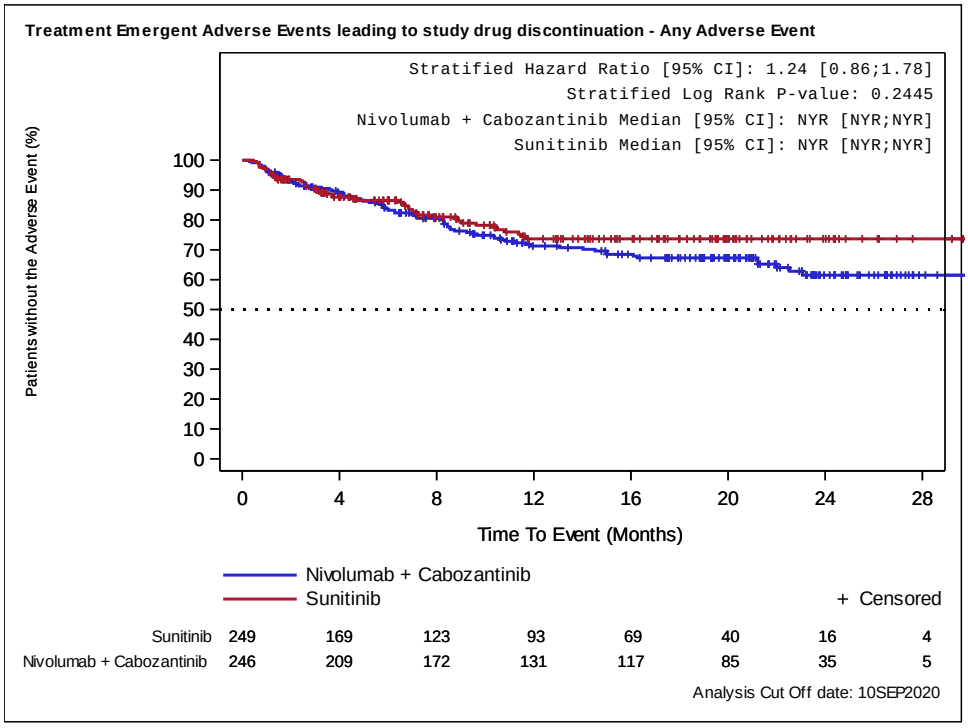


Abbildung 109: Kaplan-Meier-Plot für UE, die zum Therapieabbruch führen, mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D2

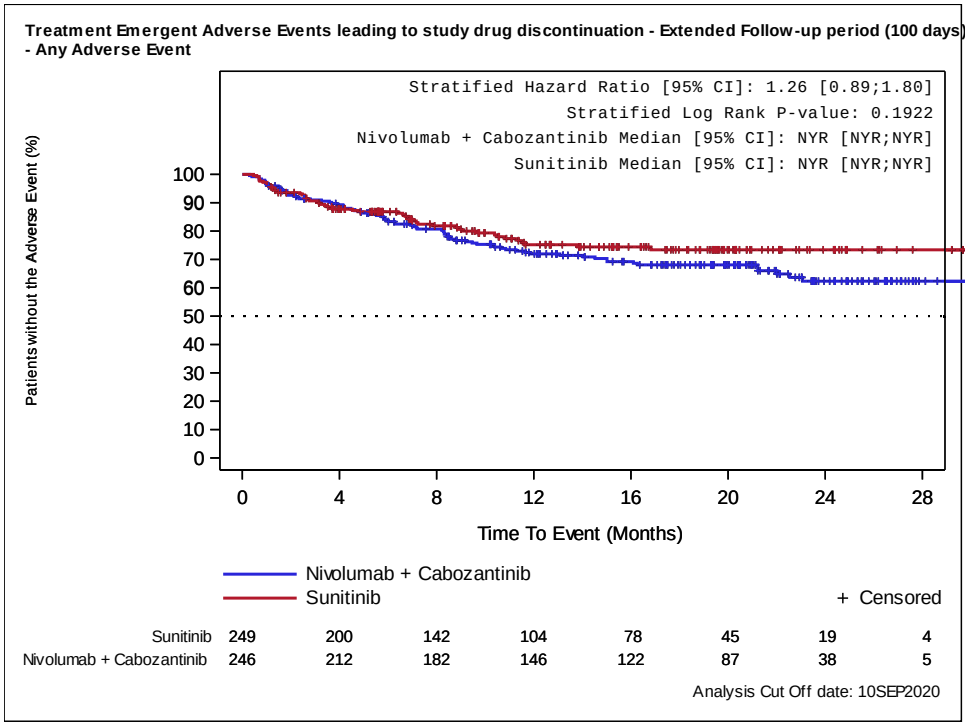


Abbildung 110: Kaplan-Meier-Plot für UE, die zum Therapieabbruch führen, mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D2

Tabelle 4-33: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Endokrine Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie/ Datenschnitt	Cabozantinib+Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
CheckMate 9ER (CA2099ER)								
Datenschnitt vom 10.09.2020, Sicherheits-Population								
Nachverfolgungsperiode: 30 Tage								
Gesamtpopulation								
Alle UE	320	147 (45,9)	17,31 [11,73; n.e.]	320	119 (37,2)	15,18 [11,70; n.e.]	0,5430	1,08 [0,84; 1,38]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	320	8 (2,5)	n.e. [n.e.; n.e.]	320	1 (0,3)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,0630	5,79 [0,72; 46,84]
Schwerwiegende UE	320	8 (2,5)	n.e. [n.e.; n.e.]	320	0 (0,0)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,0124	>99,99 [<0,01; n.b.]
Subpopulation D1								
Alle UE	74	35 (47,3)	19,48 [8,57; n.e.]	71	29 (40,8)	15,18 [11,30; n.e.]	0,7323	1,09 [0,66; 1,79]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	74	1 (1,4)	n.e. [n.e.; n.e.]	71	0 (0,0)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,3320	>99,99 [<0,01; n.b.]
Schwerwiegende UE	74	0 (0,0)	n.e. [n.e.; n.e.]	71	0 (0,0)	n.e. [n.e.; n.e.]	–	Nicht berechnet
Subpopulation D2								
Alle UE	246	112 (45,5)	16,82 [8,31; n.e.]	249	90 (36,1)	15,18 [11,07; n.e.]	0,6131	1,07 [0,81;1,42]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	246	7 (2,8)	n.e. [n.e.; n.e.]	249	1 (0,4)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,1042	4,88 [0,59; 40,17]
Schwerwiegende UE	246	8 (3,3)	n.e. [n.e.; n.e.]	249	0 (0,0)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,0124	>99,99 [<0,01; n.b.]
Nachverfolgungsperiode: 100 Tage								
Gesamtpopulation								
Alle UE	320	148 (46,3)	17,87 [12,45; n.e.]	320	119 (37,2)	20,93 [13,37; n.e.]	0,2563	1,15 [0,90; 1,47]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	320	8 (2,5)	n.e. [n.e.; n.e.]	320	1 (0,3)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,0478	6,32 [0,78; 50,99]
Schwerwiegende UE	320	8 (2,5)	n.e. [n.e.; n.e.]	320	0 (0,0)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,0091	>99,99 [<0,01; n.b.]

Studie/ Datenschnitt	Cabozantinib+Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
Subpopulation D1								
Alle UE	74	35 (47,3)	19,91 [8,57; n.e.]	71	29 (40,8)	17,45 [12,45; n.e.]	0,6218	1,13 [0,69; 1,86]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	74	1 (1,4)	n.e. [n.e.; n.e.]	71	0 (0,0)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,3245	>99,99 [<0,01; n.b.]
Schwerwiegende UE	74	0 (0,0)	n.e. [n.e.; n.e.]	71	0 (0,0)	n.e. [n.e.; n.e.]	-	n.b. [n.b.; n.b.]
Subpopulation D2								
Alle UE	246	113 (45,9)	17,05 [8,38; n.e.]	249	90 (36,1)	20,93 [11,70; n.e.]	0,3056	1,16 [0,87; 1,53]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	246	7 (2,8)	n.e. [n.e.; n.e.]	249	1 (0,4)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,0805	5,37 [0,65; 44,11]
Schwerwiegende UE	246	8 (3,3)	n.e. [n.e.; n.e.]	249	0 (0,0)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,0091	>99,99 [<0,01; n.b.]

[1]: Median und 95 % KI wurden mittels eines unstratifizierten Produkt-Limit-Schätzer-Überlebensmodell geschätzt.

[2]: Der P-Wert basiert auf einem stratifizierten Log-Rank-Test nach IMDC-Prognose-Risiko-Score (0, 1 – 2, 3 –6), PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt) und Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für die Gesamtpopulation) bzw. nach PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt) und Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für Subpopulation D1) bzw. nach IMDC-Prognose-Risiko-Score (1 – 2, 3 –6), PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt) und Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für Subpopulation D2).

[3]: Die Hazard Ratio basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate), stratifiziert nach dem prognostischen IMDC-Risiko-Score (0, 1 – 2, 3 – 6), der PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 % versus < 1 %, unbestimmt) und der Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt), wie im IRT eingegeben (für die Gesamtpopulation) bzw. nach PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt) und Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für Subpopulation D1) bzw. nach IMDC-Prognose-Risiko-Score (1 – 2, 3 –6), PD-L1-Tumor-expression (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt) und Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für Subpopulation D2) und war relativ zur Sunitinib-Gruppe mit < 1 zugunsten der Cabozantinib + Nivolumab-Gruppe.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; n.e.: nicht erreicht.; UE: Unerwünschtes Ereignis;

Die nachfolgend beschriebenen Ergebnisse zum Endpunkt endokrine UE von besonderem Interesse beziehen sich auf Datenschnitt vom 10. September 2020. Die Darstellung der Analysen erfolgt in Tabelle 4-33. Generell zeigten die Auswertungen zum Datenschnitt vom 10. September 2020 ähnliche Ergebnisse wie der Datenschnitt vom 30. März 2020 (siehe Anhang 4-H), was für eine hohe Robustheit der Ergebnisse spricht.

Alle endokrinen UE von besonderem Interesse

Bei 147 Patienten (45,9 %) (30 Tage Nachverfolgung) bzw. 148 Patienten (46,3 %) (100 Tage Nachverfolgung) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und 119 Patienten (37,2 %) (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgung) im Sunitinib-Arm trat bis zum 10. September 2020 mindestens ein endokrines UE auf. Somit war der Anteil an Patienten mit Ereignis für die Kombinationstherapie zwar höher. Die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten endokrinen UE im Cabozantinib + Nivolumab-Arm war mit 17,31 [11,73; n.e.] Monaten bei einer Nachverfolgung um 30 Tage länger als im Sunitinib-Arm mit 15,18 [11,70; n.e.] Monaten und bei einer Nachverfolgung um 100 Tage im Cabozantinib + Nivolumab-Arm mit 17,87 [12,45; n.e.] Monaten kürzer als im Sunitinib-Arm mit 20,93 [13,37; n.e.] Monaten. Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich somit im Cabozantinib +Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine Erhöhung des Risikos für das Auftreten eines endokrines UE um 8 % (HR [95%-KI]: 1,08 [0,84; 1,38]) bei einer Nachverfolgung um 30 Tage und um 15 % (HR [95%-KI]: 1,15 [0,90; 1,47]) bei einer Nachverfolgung um 100 Tage. Abbildung 111 und Abbildung 112 stellt die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum ersten endokrinen UE für den Datenschnitt vom 10.09.2020 für beide Nachbeobachtungsdauern dar.

Die Ergebnisse in den beiden Subpopulationen D1 und D2 sind gleichgerichtet.

In Subpopulation D1 trat bis zum 10. September 2020 bei 35 Patienten (47,3 %) (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgung) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und 29 Patienten (40,8 %) (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgung) im Sunitinib-Arm mindestens ein endokrines UE auf. Somit war der Anteil an Patienten mit Ereignis für die Kombinationstherapie zwar höher, jedoch die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten endokrinen UE im Cabozantinib + Nivolumab-Arm mit 19,48 [8,57; n.e.] Monaten (30 Tage Nachverfolgung) bzw. 19,91 [8,57; n.e.] Monaten (100 Tage Nachverfolgung) länger als im Sunitinib-Arm mit 15,18 [11,30; n.e.] Monaten (30 Tage Nachverfolgung) bzw. 17,45 [12,45; n.e.] Monaten (100 Tage Nachverfolgung). Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich somit im Cabozantinib +Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine Erhöhung des Risikos für das Auftreten eines endokrinen UE um 9 % (HR [95%-KI]: 1,09 [0,66; 1,79]) bei einer Nachverfolgung um 30 Tage und um 13 % (HR [95%-KI]: 1,13 [0,69; 1,86]) bei einer Nachverfolgung um 100 Tage. Abbildung 113 und Abbildung 114 stellt die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum ersten endokrinen UE für den Datenschnitt vom 10.09.2020 für beide Nachbeobachtungsdauern dar.

In Subpopulation D2 trat bis zum 10. September 2020 bei 112 Patienten (45,5 %) (30 Tage Nachverfolgung) bzw. 113 Patienten (45,9 %) (100 Tage Nachverfolgung) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und 90 Patienten (36,1 %) (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgung) im Sunitinib-Arm mindestens ein endokrines UE auf. Somit war der Anteil an Patienten mit Ereignis für die Kombinationstherapie höher. Die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten endokrinen UE im Cabozantinib + Nivolumab-Arm war mit 16,82 [8,31; n.e.] Monaten bei einer Nachverfolgung um 30 Tage länger als im Sunitinib-Arm mit 15,18 [11,07; n.e.] Monaten und bei einer Nachverfolgung um 100 Tage im Cabozantinib + Nivolumab-Arm mit 17,05 [8,38; n.e.] Monaten kürzer als im Sunitinib-Arm mit 20,93 [11,70; n.e.] Monaten. Unter

Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich somit im Cabozantinib +Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine Erhöhung des Risikos für das Auftreten eines endokrines UE um 7 % (HR [95%-KI]: 1,07 [0,81;1,42]) bei einer Nachverfolgung um 30 Tage und um 16 % (HR [95%-KI]: 1,16 [0,87; 1,53]) bei einer Nachverfolgung um 100 Tage. Abbildung 115 und Abbildung 116 stellt die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum ersten endokrinen UE für den Datenschnitt vom 10.09.2020 für beide Nachbeobachtungsdauern dar.

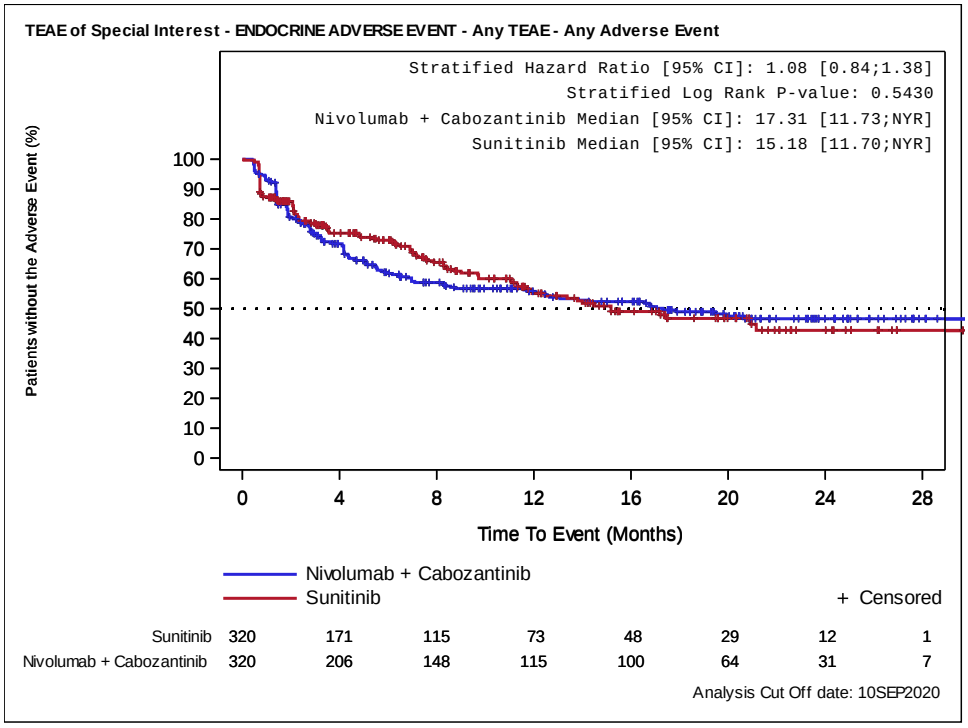


Abbildung 111: Kaplan-Meier-Plot für alle UE von besonderem Interesse (Endokrine Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Gesamtpopulation

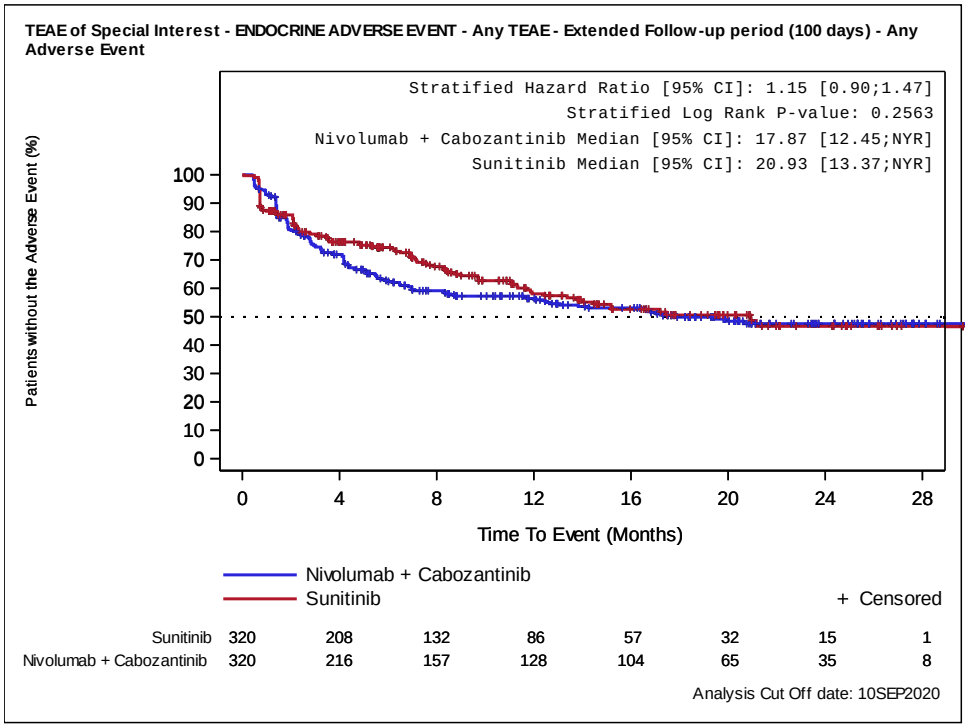


Abbildung 112: Kaplan-Meier-Plot für alle UE von besonderem Interesse (Endokrine Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Gesamtpopulation

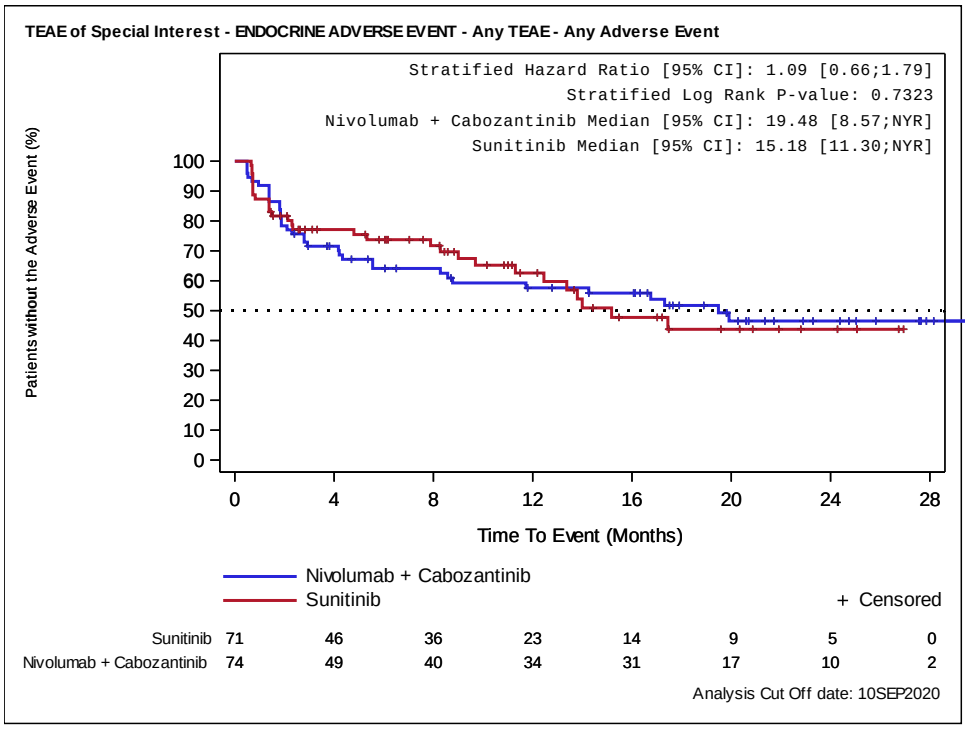


Abbildung 113: Kaplan-Meier-Plot für alle UE von besonderem Interesse (Endokrine Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D1

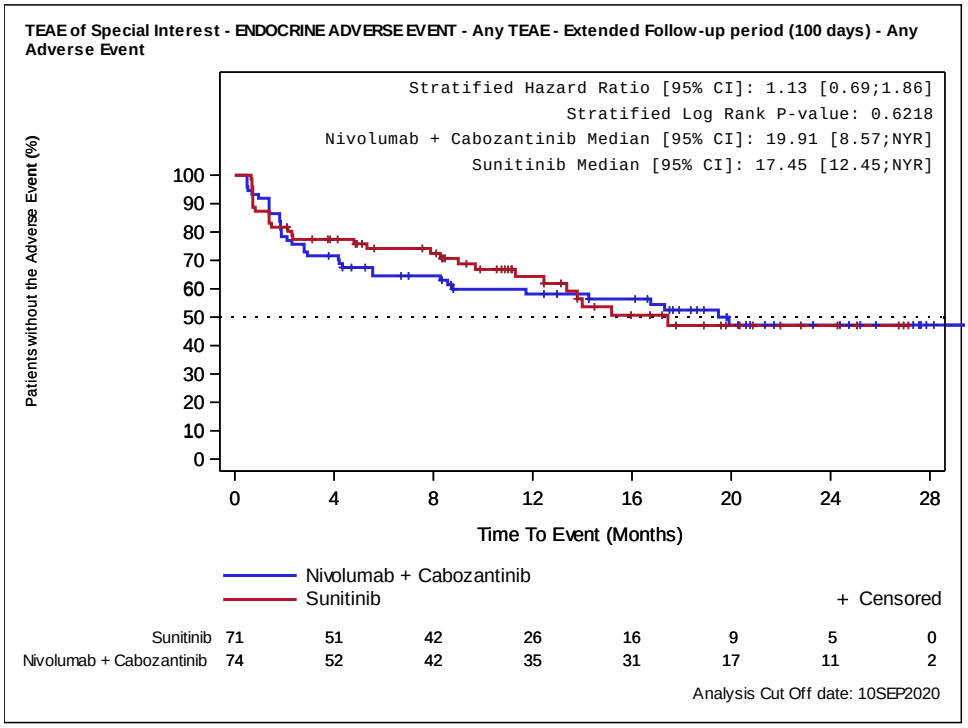


Abbildung 114: Kaplan-Meier-Plot für alle UE von besonderem Interesse (Endokrine Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D1

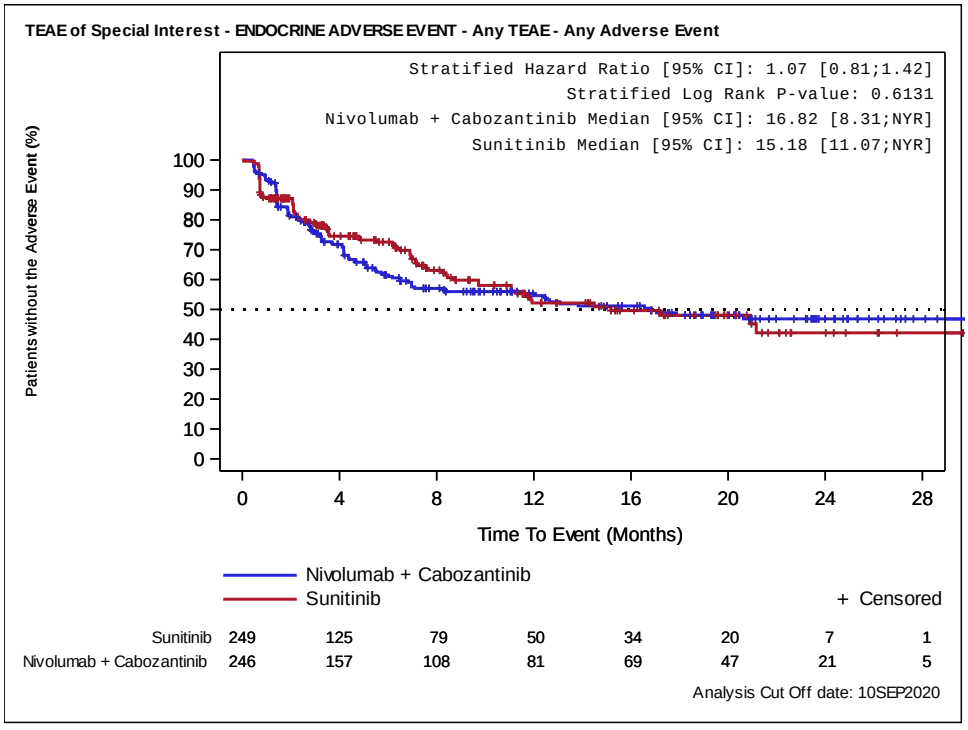


Abbildung 115: Kaplan-Meier-Plot für alle UE von besonderem Interesse (Endokrine Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D2

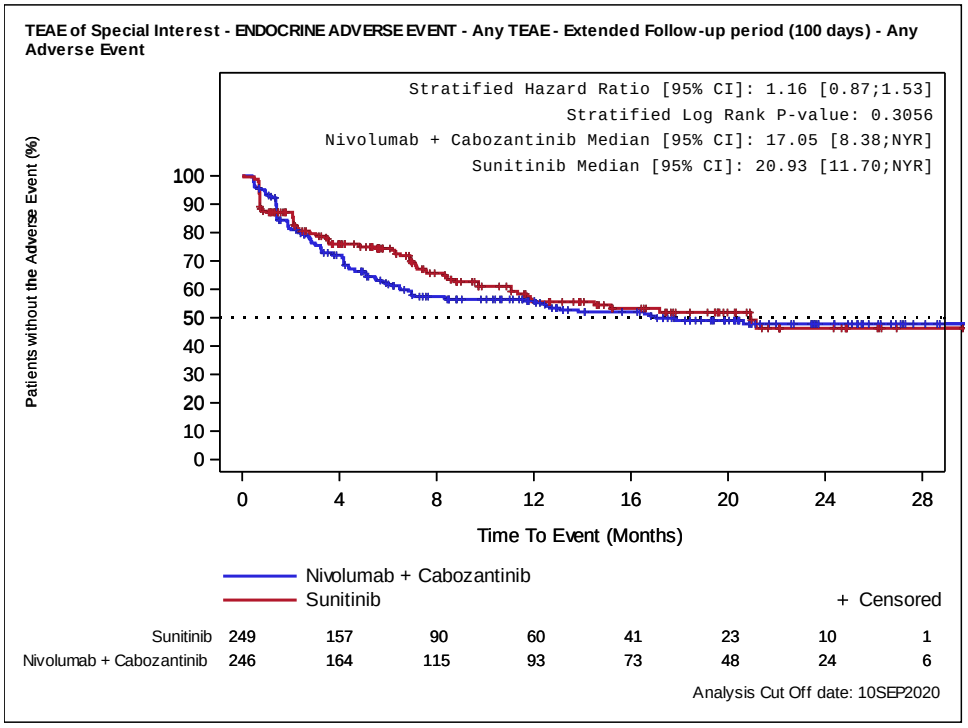


Abbildung 116: Kaplan-Meier-Plot für alle UE von besonderem Interesse (Endokrine Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D2

Schwere endokrine UE (CTCAE-Grad ≥ 3) von besonderem Interesse

Bei 8 Patienten (2,5 %) (30 Tage bzw 100 Tage Nachverfolgung) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und 1 Patienten (0,3 %) (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgung) im Sunitinib-Arm trat bis zum 10. September 2020 mindestens ein schweres endokrines UE (CTCAE-Grad ≥ 3) auf. Somit war der Anteil an Patienten mit Ereignis für die Kombinationstherapie höher. Die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten schweren endokrinen UE (CTCAE-Grad ≥ 3) war in beiden Armen und für beide Nachverfolgungsdauern jeweils n.e. [n.e.; n.e.] Monate. Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich somit im Cabozantinib +Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine Erhöhung des Risikos für das Auftreten eines schweren endokrinen UE (CTCAE-Grad ≥ 3) (HR [95%-KI]: 5,79 [0,72; 46,84] bei einer Nachverfolgung um 30 Tage und HR [95%-KI]: 6,32 [0,78; 50,99] bei einer Nachverfolgung um 100 Tage). Abbildung 117 und Abbildung 118 stellt die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum ersten schweren endokrinen UE (CTCAE-Grad ≥ 3) für den Datenschnitt vom 10.09.2020 für beide Nachbeobachtungsdauern dar.

Die Ergebnisse in den beiden Subpopulationen D1 und D2 sind gleichgerichtet.

In Subpopulation D1 trat bis zum 10. September 2020 bei 1 Patienten (1,4 %) (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgung) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und 0 Patienten (0 %) (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgung) im Sunitinib-Arm mindestens ein schweres endokrines UE (CTCAE-Grad ≥ 3) auf. Somit war der Anteil an Patienten mit Ereignis für die Kombinations-

therapie höher. Die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten schweren endokrinen UE (CTCAE-Grad ≥ 3) war in beiden Armen und für beide Nachverfolgungsdauern jeweils n.e. [n.e.; n.e.] Monate. Aufgrund der insgesamt geringen Ereignisraten ergab sich im Cabozantinib +Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine Erhöhung des Risikos für das Auftreten eines schweren endokrinen UE (CTCAE-Grad ≥ 3) mit einer HR [95%-KI] von > 99,99[<0,01; n.b.] bei einer Nachverfolgung um 30 Tage bzw. 100 Tage. Abbildung 119 und Abbildung 120 stellt die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum ersten schweren endokrinen UE (CTCAE-Grad ≥ 3) für den Datenschnitt vom 10.09.2020 für beide Nachbeobachtungsdauern dar.

In Subpopulation D2 trat bis zum 10. September 2020 bei 7 Patienten (2,8 %) (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgung) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und 1 Patienten (0,4 %) (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgung) im Sunitinib-Arm mindestens ein schweres endokrines UE (CTCAE-Grad ≥ 3) auf. Somit war der Anteil an Patienten mit Ereignis für die Kombinationstherapie höher. Die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten schweren endokrinen UE (CTCAE-Grad ≥ 3) war in beiden Armen und für beide Nachverfolgungsdauern jeweils n.e. [n.e.; n.e.] Monate. Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich somit im Cabozantinib +Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine Erhöhung des Risikos für das Auftreten eines schweres endokrines UE (CTCAE-Grad ≥ 3) (HR [95%-KI]: 4,88 [0,59; 40,17] bei einer Nachverfolgung um 30 Tage und HR [95%-KI]: 5,37 [0,65; 44,11] bei einer Nachverfolgung um 100 Tage). Abbildung 121 und Abbildung 122 stellt die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum ersten endokrinen UE für den Datenschnitt vom 10.09.2020 für beide Nachbeobachtungsdauern dar.

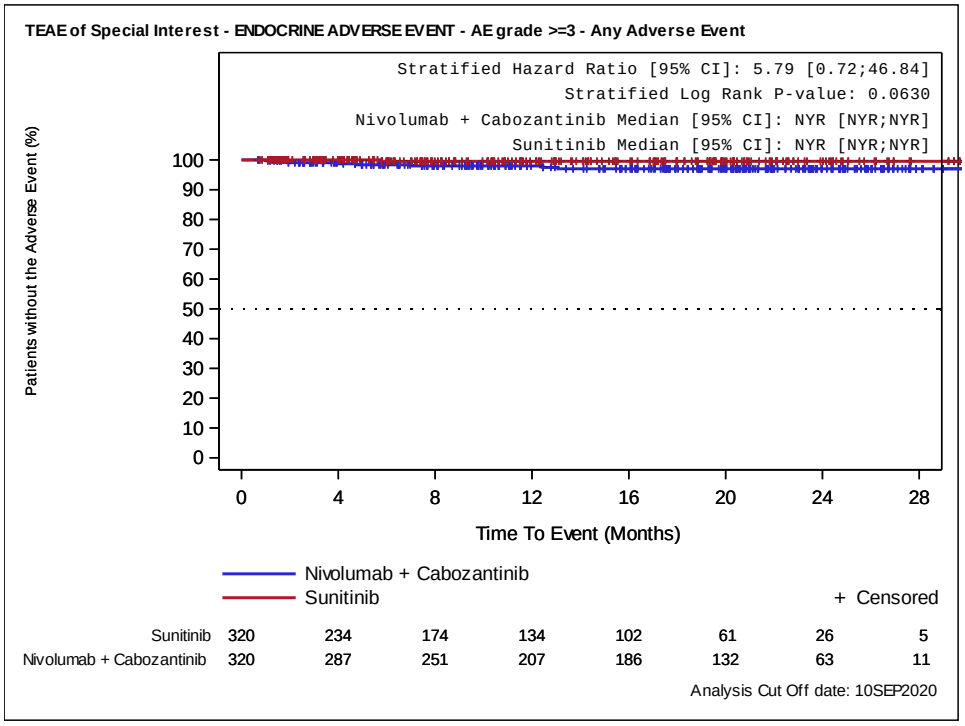


Abbildung 117: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) von besonderem Interesse (Endokrine Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Gesamtpopulation

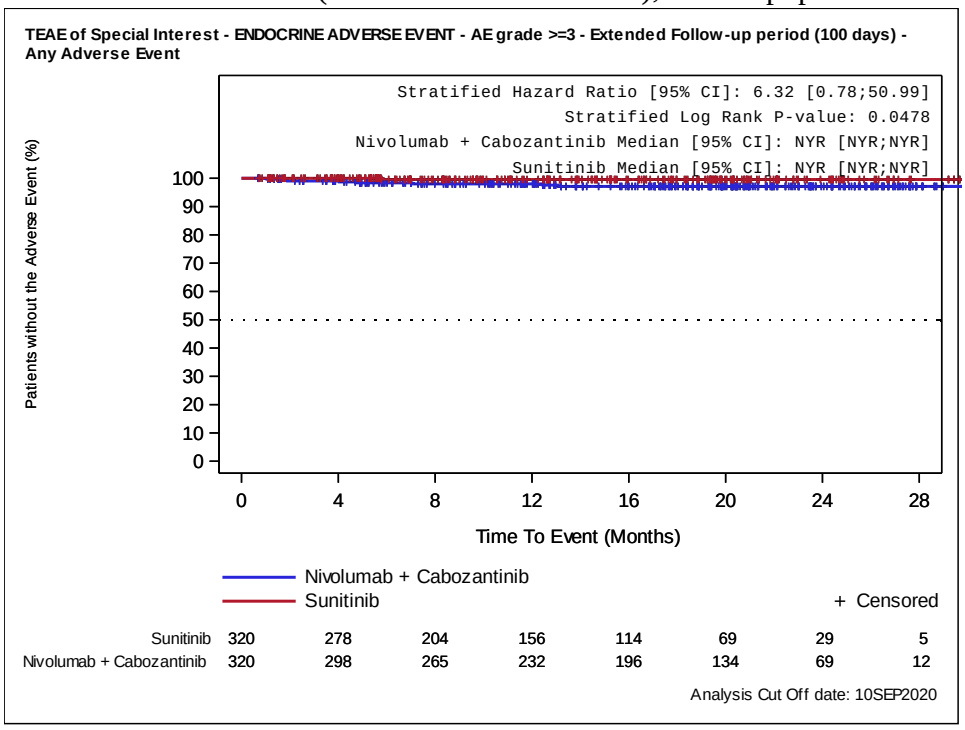


Abbildung 118: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) von besonderem Interesse (Endokrine Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Gesamtpopulation

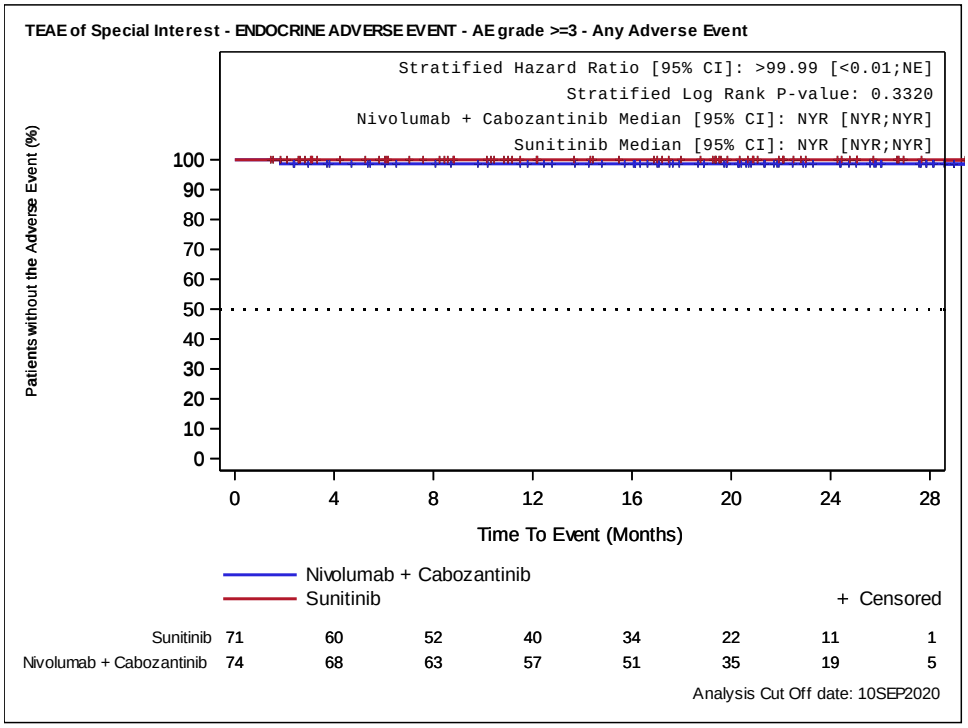


Abbildung 119: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) von besonderem Interesse (Endokrine Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D1

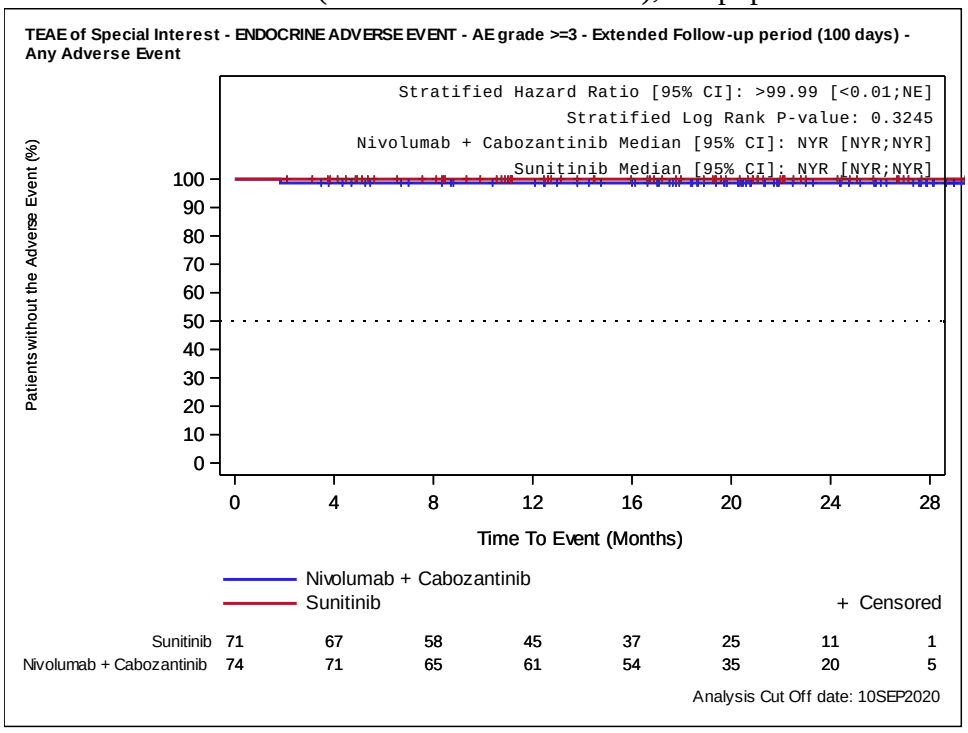


Abbildung 120: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) von besonderem Interesse (Endokrine Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D1

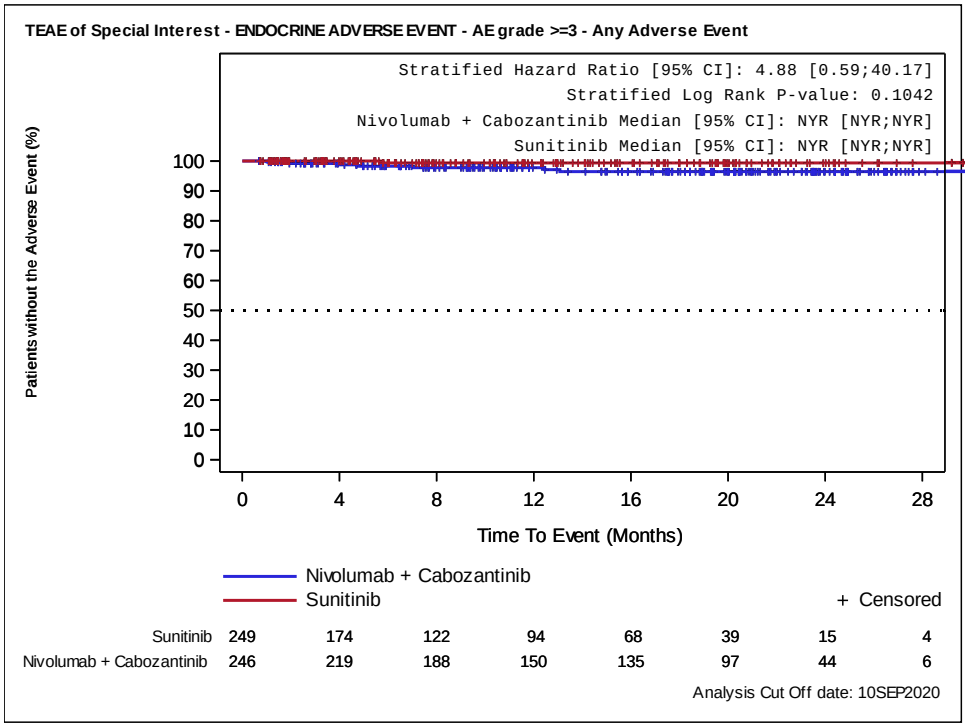


Abbildung 121: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) von besonderem Interesse (Endokrine Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D2

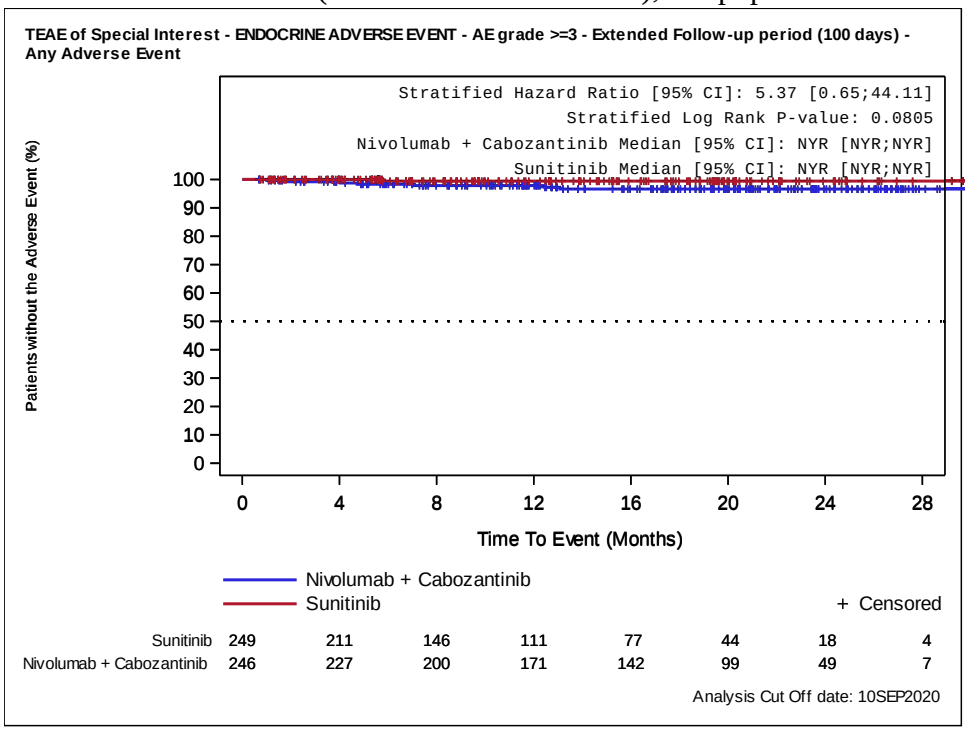


Abbildung 122: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) von besonderem Interesse (Endokrine Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D2

Schwerwiegende endokrine UE von besonderem Interesse

Bei 8 Patienten (2,5 %) (30 Tage bzw 100 Tage Nachverfolgung) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und 0 Patienten (0 %) (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgung) im Sunitinib-Arm mindestens ein schwerwiegendes endokrines UE auf. Somit war der Anteil an Patienten mit Ereignis für die Kombinationstherapie höher. Die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten schwerwiegenden endokrinen UE war in beiden Armen und für beide Nachverfolgungsdauern jeweils n.e. [n.e.; n.e.] Monate. Aufgrund der insgesamt geringen Ereignisraten ergab sich im Cabozantinib +Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine Erhöhung des Risikos für das Auftreten eines schwerwiegenden endokrines UE mit einer HR [95%-KI] von > 99,99[<0,01; n.b.] bei einer Nachverfolgung um 30 Tage bzw. 100 Tage. Abbildung 123 und Abbildung 124 stellt die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum ersten schwerwiegenden endokrinen UE für den Datenschnitt vom 10.09.2020 für beide Nachbeobachtungsdauern dar.

Die Ergebnisse in den beiden Subpopulationen D1 und D2 sind gleichgerichtet.

In Subpopulation D1 traten bis zum 10. September 2020 in beiden Armen und für beide Nachverfolgungsdauern jeweils keine schwerwiegenden endokrinen UE auf. Abbildung 125 und Abbildung 126 stellt die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum ersten schwerwiegenden endokrinen UE für den Datenschnitt vom 10.09.2020 für beide Nachbeobachtungsdauern dar.

In Subpopulation D2 trat bis zum 10. September 2020 bei 8 Patienten (3,3 %) (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgung) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und keine Patienten (0 %) (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgung) im Sunitinib-Arm mindestens ein schwerwiegendes endokrines UE auf. Somit war der Anteil an Patienten mit Ereignis für die Kombinationstherapie höher. Die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten schwerwiegenden endokrinen UE war in beiden Armen und für beide Nachverfolgungsdauern jeweils n.e. [n.e.; n.e.] Monate. Aufgrund der insgesamt geringen Ereignisraten ergab sich im Cabozantinib +Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine Erhöhung des Risikos für das Auftreten eines schwerwiegenden endokrines UE mit einer HR [95%-KI] von > 99,99[<0,01; n.b.] bei einer Nachverfolgung um 30 Tage bzw. 100 Tage. Abbildung 127 und Abbildung 128 stellt die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum ersten endokrinen UE für den Datenschnitt vom 10.09.2020 für beide Nachbeobachtungsdauern dar.

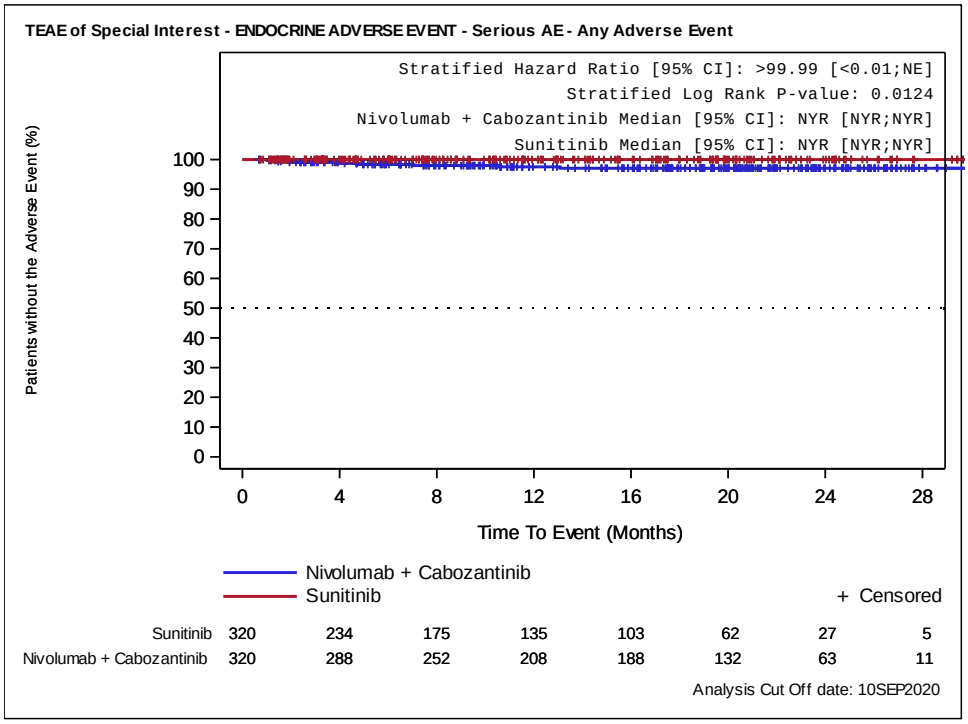


Abbildung 123: Kaplan-Meier-Plot für schwerwiegende UE von besonderem Interesse (Endokrine Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Gesamtpopulation

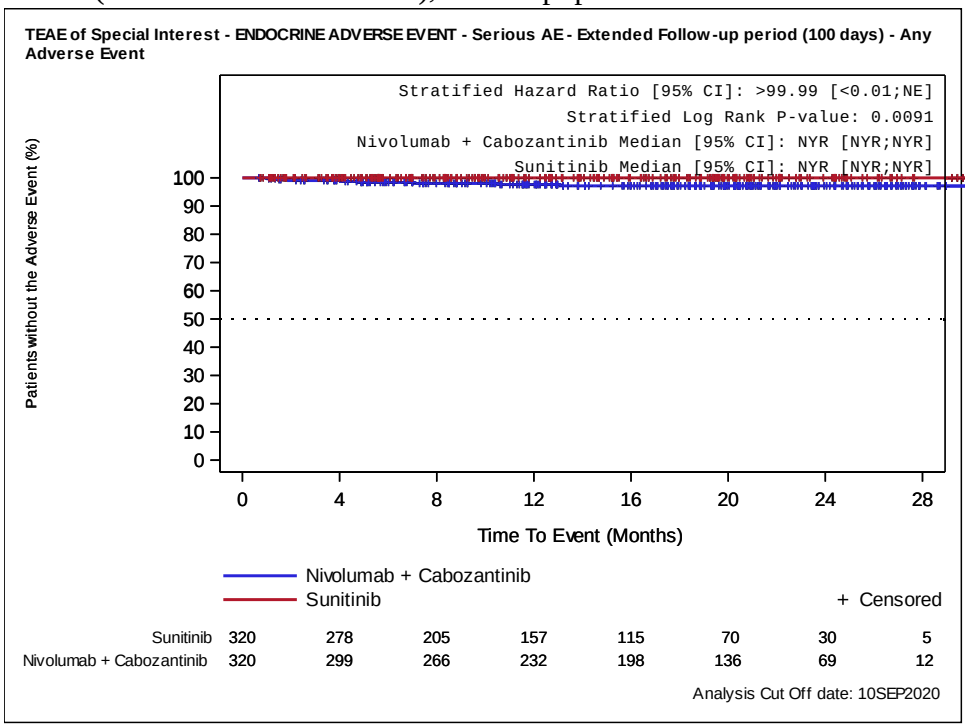


Abbildung 124: Kaplan-Meier-Plot für schwerwiegende UE von besonderem Interesse (Endokrine Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Gesamtpopulation

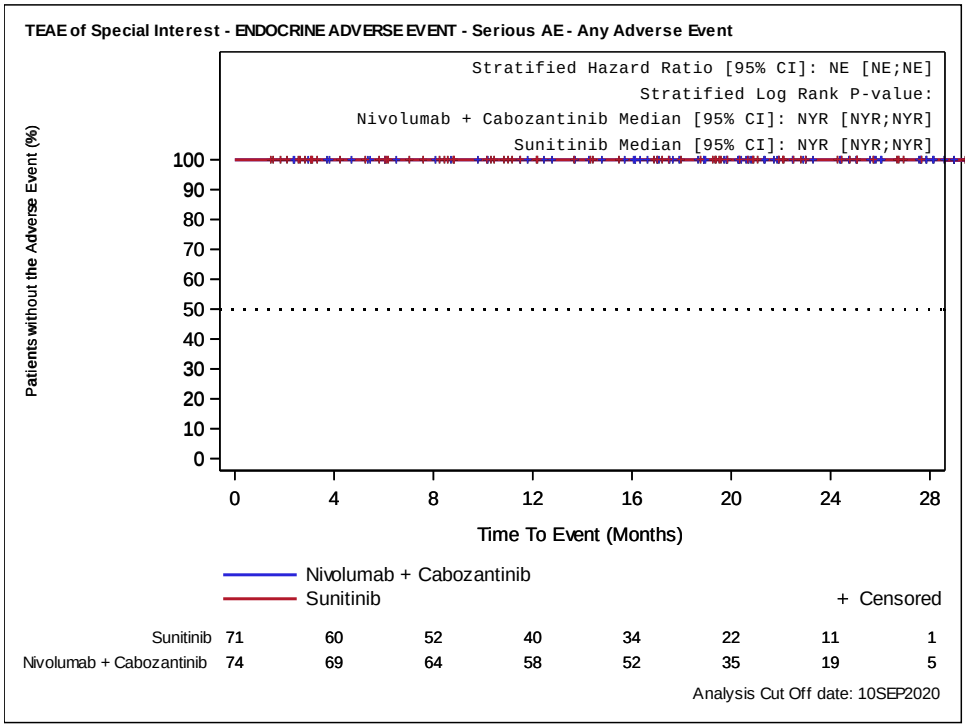


Abbildung 125: Kaplan-Meier-Plot für schwerwiegende UE von besonderem Interesse (Endokrine Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D1

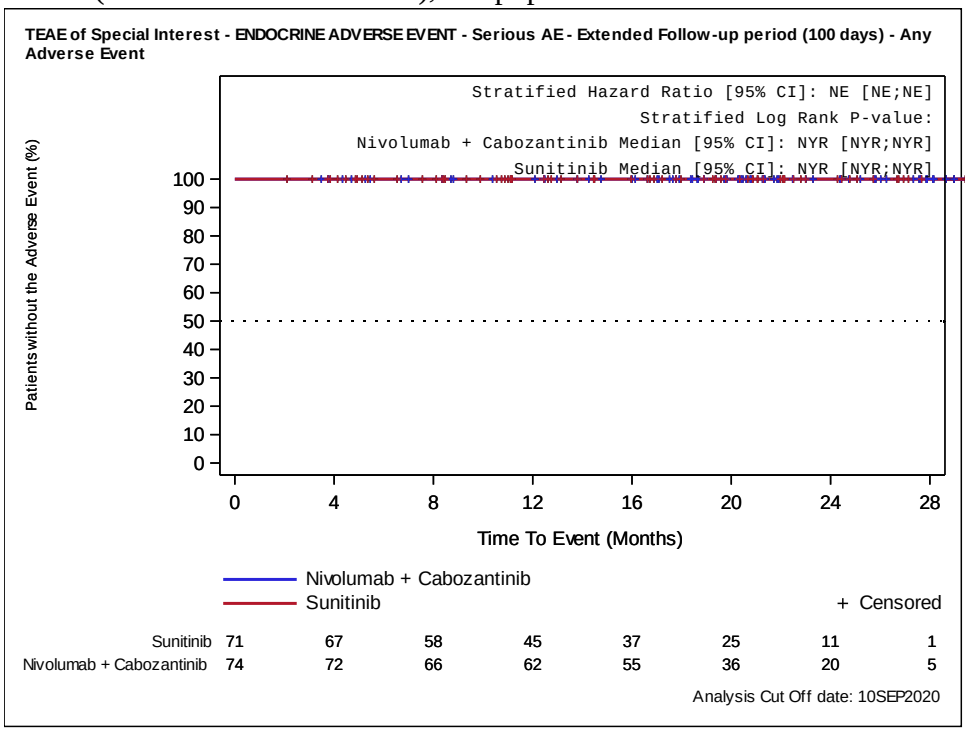


Abbildung 126: Kaplan-Meier-Plot für schwerwiegende UE von besonderem Interesse (Endokrine Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D1

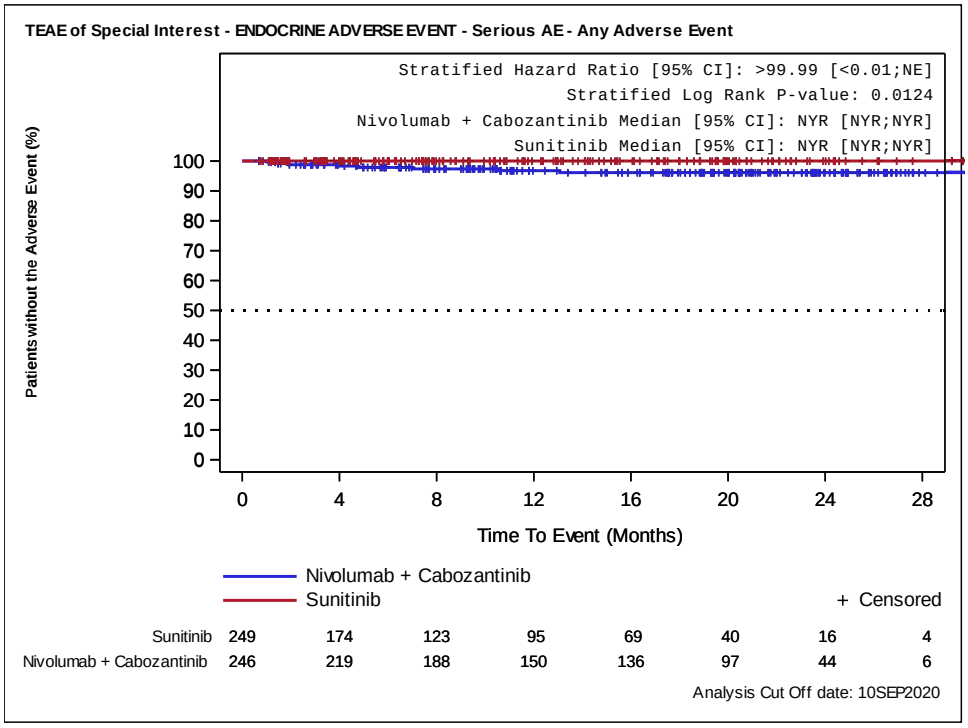


Abbildung 127: Kaplan-Meier-Plot für schwerwiegende UE von besonderem Interesse (Endokrine Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D2

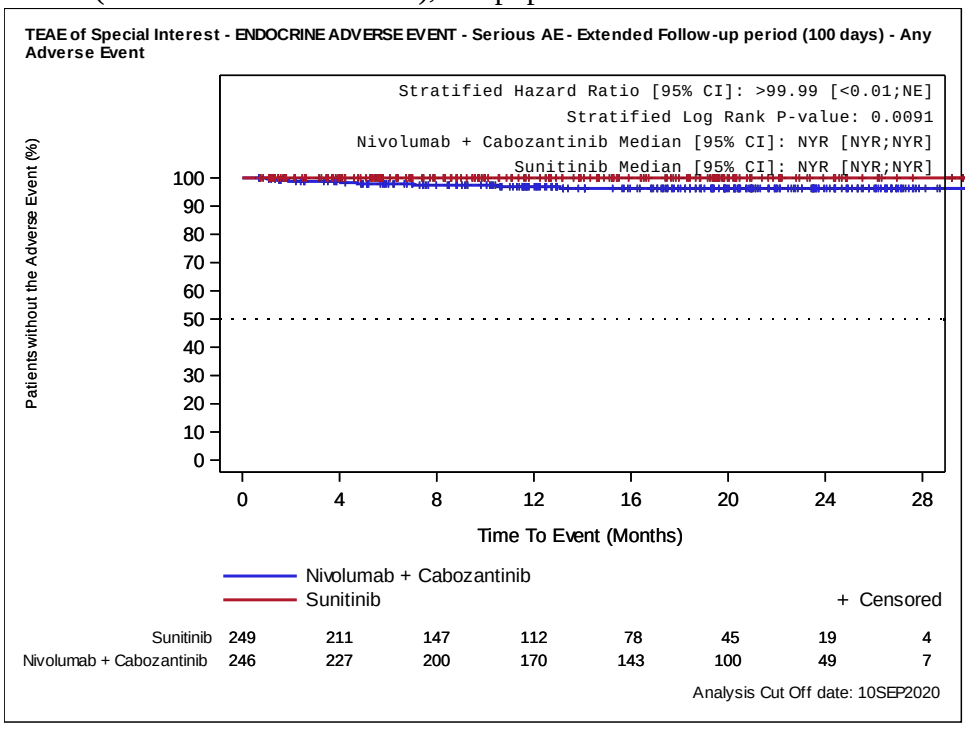


Abbildung 128: Kaplan-Meier-Plot für schwerwiegende UE von besonderem Interesse (Endokrine Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D2

Tabelle 4-34: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gastrointestinale Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie/ Datenschnitt	Cabozantinib+Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
CheckMate 9ER (CA2099ER)								
Datenschnitt vom 10.09.2020, Sicherheits-Population								
Nachverfolgungsperiode: 30 Tage								
Gesamtpopulation								
Alle UE	320	209 (65,3)	5,39 [4,47; 6,60]	320	157 (49,1)	7,29 [5,75; 11,37]	0,1405	1,17 [0,95; 1,44]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	320	28 (8,8)	n.e. [n.e.; n.e.]	320	14 (4,4)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,2211	1,50 [0,78; 2,87]
Schwerwiegende UE	320	16 (5,0)	n.e. [n.e.; n.e.]	320	1 (0,3)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,0012	13,23 [1,75; 99,92]
Subpopulation D1								
Alle UE	74	56 (75,7)	4,37 [2,10; 10,61]	71	37 (52,1)	8,71 [3,48; n.e.]	0,0405	1,55 [1,02; 2,36]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	74	8 (10,8)	n.e. [n.e.; n.e.]	71	4 (5,6)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,4146	1,64 [0,49; 5,47]
Schwerwiegende UE	74	6 (8,1)	n.e. [n.e.; n.e.]	71	0 (0,0)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,0274	>99,99 [<0,01; n.b.]
Subpopulation D2								
Alle UE	246	153 (62,2)	5,55 [4,67; 6,93]	249	120 (48,2)	7,29 [5,98; 11,93]	0,6097	1,06 [0,84; 1,36]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	246	20 (8,1)	n.e. [n.e.; n.e.]	249	10 (4,0)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,3529	1,44 [0,66; 3,11]
Schwerwiegende UE	246	10 (4,1)	n.e. [n.e.; n.e.]	249	1 (0,4)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,0160	8,32 [1,06; 65,27]
Nachverfolgungsperiode: 100 Tage								
Gesamtpopulation								
Alle UE	320	211 (65,9)	5,39 [4,47; 6,77]	320	159 (49,7)	8,84 [6,24; 14,03]	0,0379	1,25 [1,01; 1,53]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	320	30 (9,4)	n.e. [n.e.; n.e.]	320	15 (4,7)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,1542	1,57 [0,84; 2,95]
Schwerwiegende UE	320	17 (5,3)	n.e. [n.e.; n.e.]	320	2 (0,6)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,0022	7,17 [1,65; 31,14]
Subpopulation D1								
Alle UE	74	56 (75,7)	4,37 [2,10; 10,61]	71	38 (53,5)	8,71 [3,88; n.e.]	0,0328	1,57 [1,03; 2,39]

Studie/ Datenschnitt	Cabozantinib+Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	74	8 (10,8)	n.e. [n.e.; n.e.]	71	5 (7,0)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,5793	1,37 [0,45; 4,20]
Schwerwiegende UE	74	6 (8,1)	n.e. [n.e.; n.e.]	71	1 (1,4)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,0998	4,99 [0,60; 41,61]
Subpopulation D2								
Alle UE	246	155 (63,0)	5,55 [4,67; 7,75]	249	121 (48,6)	8,84 [6,47; 14,72]	0,2449	1,15 [0,91; 1,46]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	246	22 (8,9)	n.e. [n.e.; n.e.]	249	10 (4,0)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,1800	1,67 [0,78; 3,58]
Schwerwiegende UE	246	11 (4,5%)	n.e. [n.e.; n.e.]	249	1 (0,4)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,0093	9,36 [1,20; 72,82]

[1]: Median und 95 % KI wurden mittels eines unstratifizierten Produkt-Limit-Schätzer-Überlebensmodell geschätzt.

[2]: Der P-Wert basiert auf einem stratifizierten Log-Rank-Test nach IMDC-Prognose-Risiko-Score (0, 1 – 2, 3 –6), PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt) und Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für die Gesamtpopulation) bzw. nach PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt) und Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für Subpopulation D1) bzw. nach IMDC-Prognose-Risiko-Score (1 – 2, 3 –6), PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt) und Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für Subpopulation D2).

[3]: Die Hazard Ratio basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate), stratifiziert nach dem prognostischen IMDC-Risiko-Score (0, 1 – 2, 3 – 6), der PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 % versus < 1 %, unbestimmt) und der Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt), wie im IRT eingegeben (für die Gesamtpopulation) bzw. nach PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt) und Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für Subpopulation D1) bzw. nach IMDC-Prognose-Risiko-Score (1 – 2, 3 –6), PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt) und Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für Subpopulation D2) und war relativ zur Sunitinib-Gruppe mit < 1 zugunsten der Cabozantinib + Nivolumab-Gruppe.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; n.e.: nicht erreicht.; UE: Unerwünschtes Ereignis;

Die nachfolgend beschriebenen Ergebnisse zum Endpunkt gastrointestinale UE von besonderem Interesse beziehen sich auf Datenschnitt vom 10. September 2020. Die Darstellung der Analysen erfolgt in Tabelle 4-34. Generell zeigten die Auswertungen zum Datenschnitt vom 10. September 2020 ähnliche Ergebnisse wie der Datenschnitt vom 30. März 2020, was für eine hohe Robustheit der Ergebnisse spricht.

Alle gastrointestinalen UE von besonderem Interesse

Bei 209 Patienten (65,3 %) (30 Tage Nachverfolgung) bzw. 211 Patienten (65,9 %) (100 Tage Nachverfolgung) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und 157 Patienten (49,1 %) (30 Tage Nachverfolgung) bzw. 159 Patienten (49,7 %) (100 Tage Nachverfolgung) im Sunitinib-Arm trat bis zum 10. September 2020 mindestens ein gastrointestinales UE auf. Somit war der Anteil an Patienten mit Ereignis für die Kombinationstherapie höher und die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten gastrointestinalen UE im Cabozantinib + Nivolumab-Arm war mit 5,39 [4,47;

6,60] Monaten (30 Tage Nachverfolgung) bzw. 5,39 [4,47; 6,77] Monaten (100 Tage Nachverfolgung) kürzer als im Sunitinib-Arm mit 7,29 [5,75; 11,37] Monaten (30 Tage Nachverfolgung) bzw. 8,84 [6,24; 14,03] Monaten (100 Tage Nachverfolgung). Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich somit im Cabozantinib +Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine Erhöhung des Risikos für das Auftreten eines gastrointestinales UE um 17 % (HR [95%-KI]: 1,17 [0,95; 1,44]) bei einer Nachverfolgung um 30 Tage und eine signifikante Erhöhung des Risikos um 25 % (HR [95%-KI]: 1,25 [1,01; 1,53]) bei einer Nachverfolgung um 100 Tage. Abbildung 129 und Abbildung 130 stellt die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum ersten gastrointestinalen UE für den Datenschnitt vom 10.09.2020 für beide Nachbeobachtungsdauern dar.

Die Ergebnisse in den beiden Subpopulationen D1 und D2 sind gleichgerichtet.

In Subpopulation D1 trat bis zum 10. September 2020 bei 56 Patienten (75,7 %) (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgung) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und 37 Patienten (52,1 %) (30 Tage Nachverfolgung) bzw. 38 Patienten (53,5 %) (100 Tage Nachverfolgung) im Sunitinib-Arm mindestens ein gastrointestinales UE auf. Somit war der Anteil an Patienten mit Ereignis für die Kombinationstherapie höher und die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten gastrointestinalen UE im Cabozantinib + Nivolumab-Arm mit 4,37 [2,10; 10,61] Monaten (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgung) kürzer als im Sunitinib-Arm mit 8,71 [3,48; n.e.] Monaten (30 Tage Nachverfolgung) bzw. 8,71 [3,88; n.e.] Monaten (100 Tage Nachverfolgung). Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich somit im Cabozantinib +Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine signifikante Erhöhung des Risikos für das Auftreten eines gastrointestinales UE um 55 % (HR [95%-KI]: 1,55 [1,02; 2,36]) bei einer Nachverfolgung um 30 Tage und um 57 % (HR [95%-KI]: 1,57 [1,03; 2,39]) bei einer Nachverfolgung um 100 Tage. Abbildung 131 und Abbildung 132 stellt die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum ersten gastrointestinalen UE für den Datenschnitt vom 10.09.2020 für beide Nachbeobachtungsdauern dar.

In Subpopulation D2 trat bis zum 10. September 2020 bei 153 Patienten (62,2 %) (30 Tage Nachverfolgung) bzw. 155 Patienten (63,0 %) (100 Tage Nachverfolgung) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und 120 Patienten (48,2 %) (30 Tage Nachverfolgung) bzw. 121 Patienten (48,6 %) (100 Tage Nachverfolgung) im Sunitinib-Arm mindestens ein gastrointestinales UE auf. Somit war der Anteil an Patienten mit Ereignis für die Kombinationstherapie höher und die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten gastrointestinalen UE im Cabozantinib + Nivolumab-Arm mit 5,55 [4,67; 6,93] Monaten (30 Tage Nachverfolgung) bzw. 5,55 [4,67; 7,75] Monaten (100 Tage Nachverfolgung) kürzer als im Sunitinib-Arm mit 7,29 [5,98; 11,93] Monaten (30 Tage Nachverfolgung) bzw. 8,84 [6,47; 14,72] Monaten (100 Tage Nachverfolgung). Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich somit im Cabozantinib +Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine Erhöhung des Risikos für das Auftreten eines gastrointestinales UE um 6 % (HR [95%-KI]: 1,06 [0,84; 1,36]) bei einer Nachverfolgung um 30 Tage und um 15 % (HR [95%-KI]: 1,15 [0,91; 1,46]) bei einer Nachverfolgung um 100 Tage. Abbildung 133 und Abbildung 134 stellt die Kaplan-Meier-Kurven für

die Zeit bis zum ersten gastrointestinalen UE für den Datenschnitt vom 10.09.2020 für beide Nachbeobachtungsdauern dar.

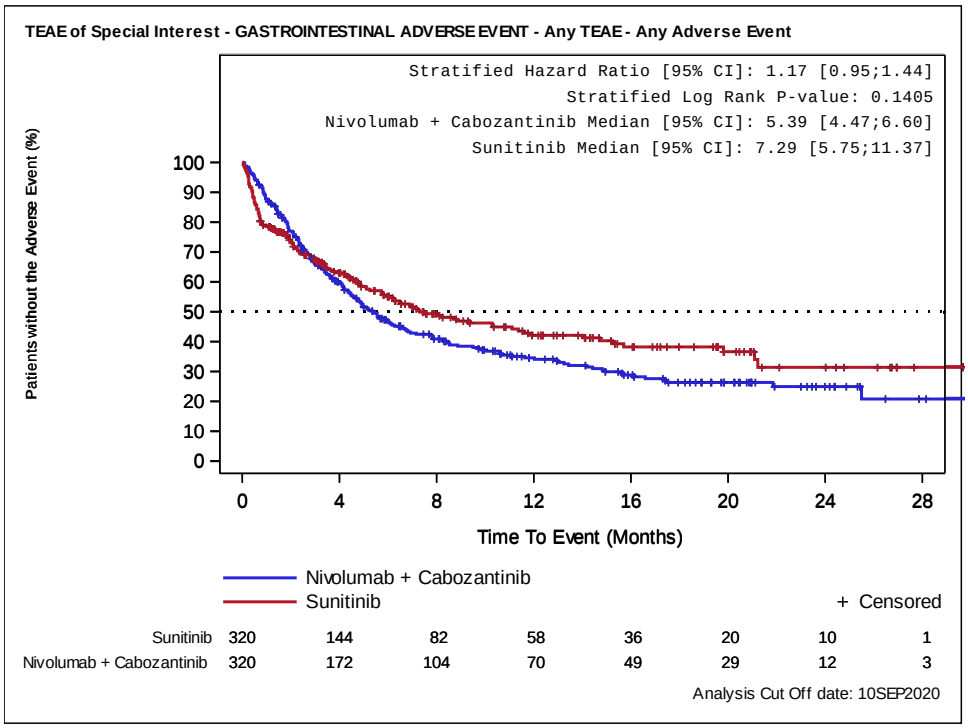


Abbildung 129: Kaplan-Meier-Plot für alle UE von besonderem Interesse (Gastrointestinale Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Gesamtpopulation

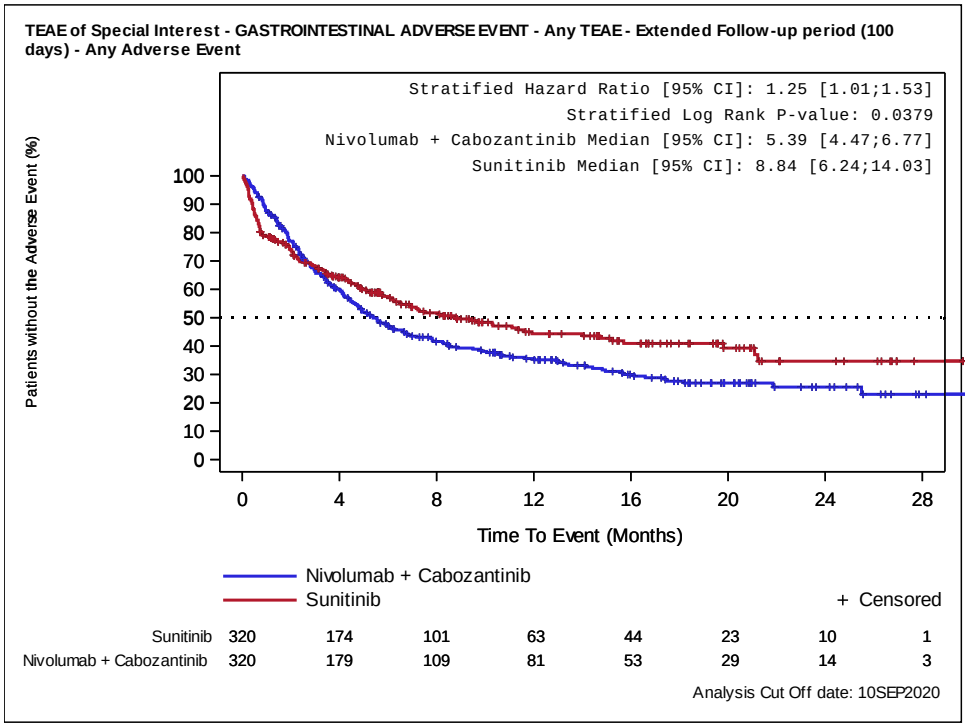


Abbildung 130: Kaplan-Meier-Plot für alle UE von besonderem Interesse (Gastrointestinale Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Gesamtpopulation

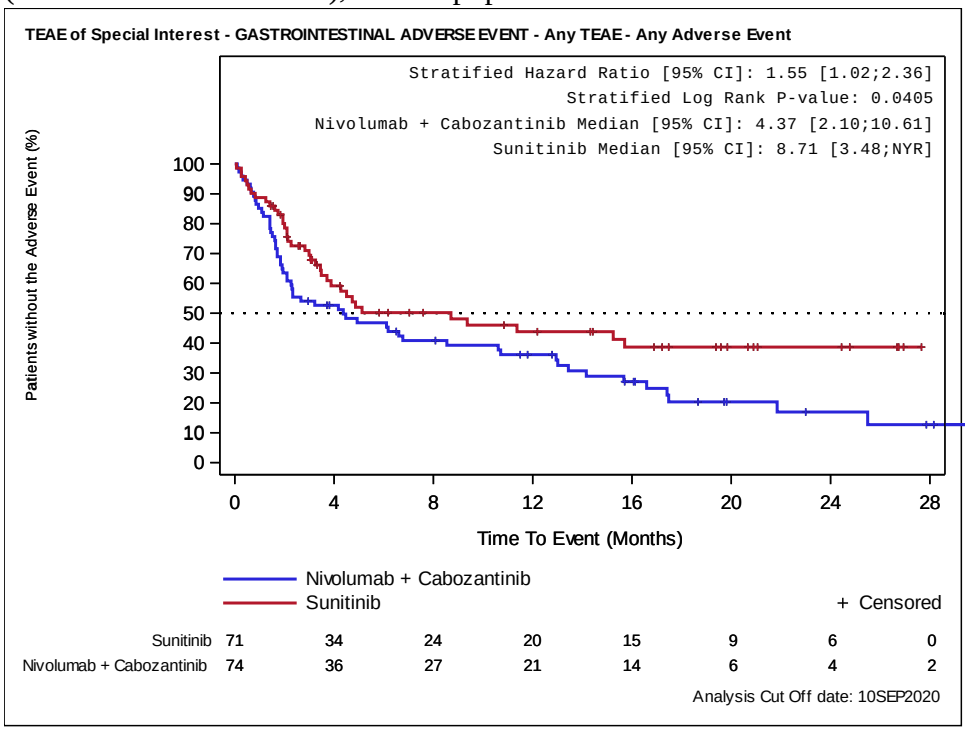


Abbildung 131: Kaplan-Meier-Plot für alle UE von besonderem Interesse (Gastrointestinale Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D1

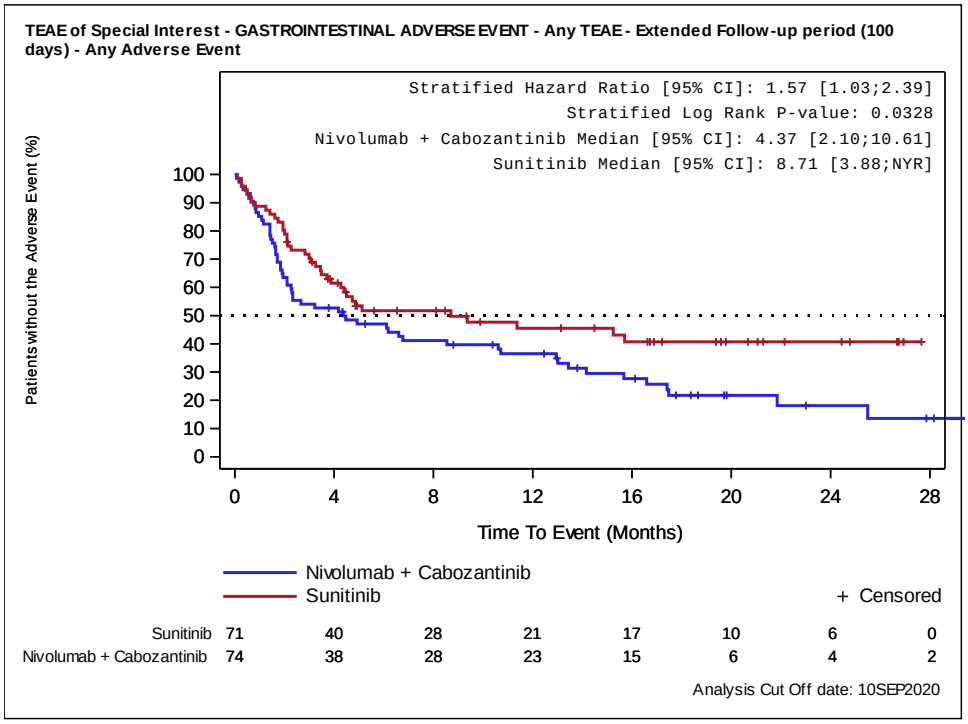


Abbildung 132: Kaplan-Meier-Plot für alle UE von besonderem Interesse (Gastrointestinale Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D1

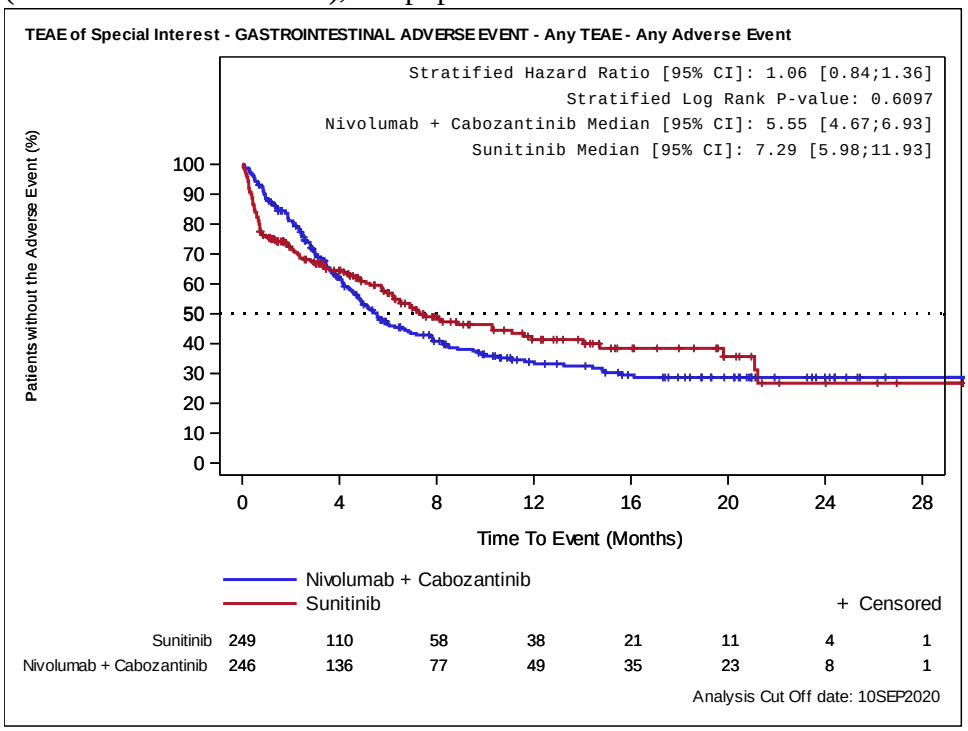


Abbildung 133: Kaplan-Meier-Plot für alle UE von besonderem Interesse (Gastrointestinale Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D2

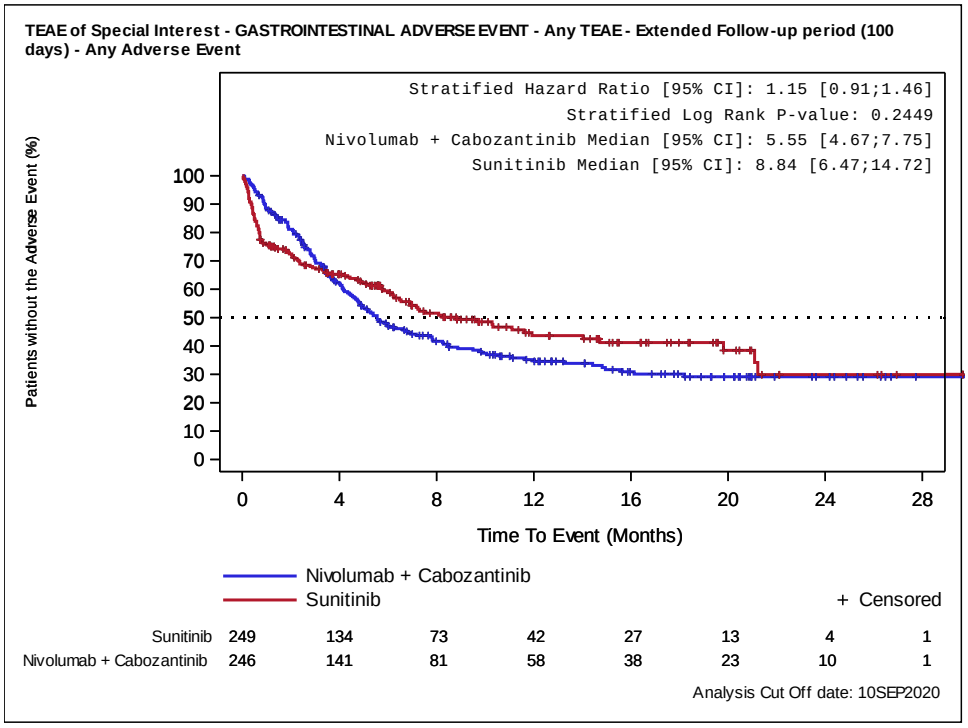


Abbildung 134: Kaplan-Meier-Plot für alle UE von besonderem Interesse (Gastrointestinale Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D2

Schwere gastrointestinale UE (CTCAE-Grad ≥ 3) von besonderem Interesse

Bei 28 Patienten (8,8 %) (30 Tage Nachverfolgung) bzw. 30 Patienten (9,4 %) (100 Tage Nachverfolgung) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und 14 Patienten (4,4 %) (30 Tage Nachverfolgung) bzw. 15 Patienten (4,7 %) (100 Tage Nachverfolgung) im Sunitinib-Arm trat bis zum 10. September 2020 mindestens ein schweres gastrointestinales UE (CTCAE-Grad ≥ 3) auf. Somit war der Anteil an Patienten mit Ereignis für die Kombinationstherapie höher. Die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten schweren gastrointestinalen UE (CTCAE-Grad ≥ 3) war in beiden Armen und für beide Nachverfolgungsdauern jeweils n.e. [n.e.; n.e.] Monate. Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich im Cabozantinib +Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine Erhöhung des Risikos für das Auftreten eines schweren gastrointestinalen UE (CTCAE-Grad ≥ 3) um 50 % (HR [95%-KI]: 1,50 [0,78; 2,87]) bei einer Nachverfolgung um 30 Tage und um 57 % (HR [95%-KI]: 1,57 [0,84; 2,95]) bei einer Nachverfolgung um 100 Tage. Abbildung 135 und Abbildung 136 stellt die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum ersten schweren gastrointestinalen UE (CTCAE-Grad ≥ 3) für den Datenschnitt vom 10.09.2020 für beide Nachbeobachtungsdauern dar.

Die Ergebnisse in den beiden Subpopulationen D1 und D2 sind gleichgerichtet.

In Subpopulation D1 trat bis zum 10. September 2020 bei 8 Patienten (10,8 %) (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgung) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und 4 Patienten (5,6 %) (30 Tage Nachverfolgung) bzw. 5 Patienten (7,0 %) (100 Tage Nachverfolgung) im Sunitinib-Arm

mindestens ein schweres gastrointestinales UE (CTCAE-Grad ≥ 3) auf. Somit war der Anteil an Patienten mit Ereignis für die Kombinationstherapie höher. Die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten schweren gastrointestinalen UE (CTCAE-Grad ≥ 3) war in beiden Armen und für beide Nachverfolgungsdauern jeweils n.e. [n.e.; n.e.] Monate. Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich im Cabozantinib +Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine Erhöhung des Risikos für das Auftreten eines schweren gastrointestinalen UE (CTCAE-Grad ≥ 3) um 64 % (HR [95%-KI]: 1,64 [0,49; 5,47]) bei einer Nachverfolgung um 30 Tage und um 37 % (HR [95%-KI]: 1,37 [0,45; 4,20]) bei einer Nachverfolgung um 100 Tage. Abbildung 137 und Abbildung 138 stellt die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum ersten schweren gastrointestinalen UE (CTCAE-Grad ≥ 3) für den Datenschnitt vom 10.09.2020 für beide Nachbeobachtungsdauern dar.

In Subpopulation D2 trat bis zum 10. September 2020 bei 20 Patienten (8,1 %) (30 Tage Nachverfolgung) bzw. 22 Patienten (8,9 %) (100 Tage Nachverfolgung) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und 10 Patienten (4,0 %) (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgung) im Sunitinib-Arm mindestens ein schweres gastrointestinales UE (CTCAE-Grad ≥ 3) auf. Somit war der Anteil an Patienten mit Ereignis für die Kombinationstherapie höher. Die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten schweren gastrointestinalen UE (CTCAE-Grad ≥ 3) war in beiden Armen und für beide Nachverfolgungsdauern jeweils n.e. [n.e.; n.e.] Monate. Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich im Cabozantinib +Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine Erhöhung des Risikos für das Auftreten eines schweren gastrointestinales UE (CTCAE-Grad ≥ 3) um 44 % (HR [95%-KI]: 1,44 [0,66; 3,11]) bei einer Nachverfolgung um 30 Tage und um 67 % (HR [95%-KI]: 1,67 [0,78; 3,58]) bei einer Nachverfolgung um 100 Tage). Abbildung 139 und Abbildung 140 stellt die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum ersten schweren gastrointestinalen UE CTCAE-Grad ≥ 3) für den Datenschnitt vom 10.09.2020 für beide Nachbeobachtungsdauern dar.

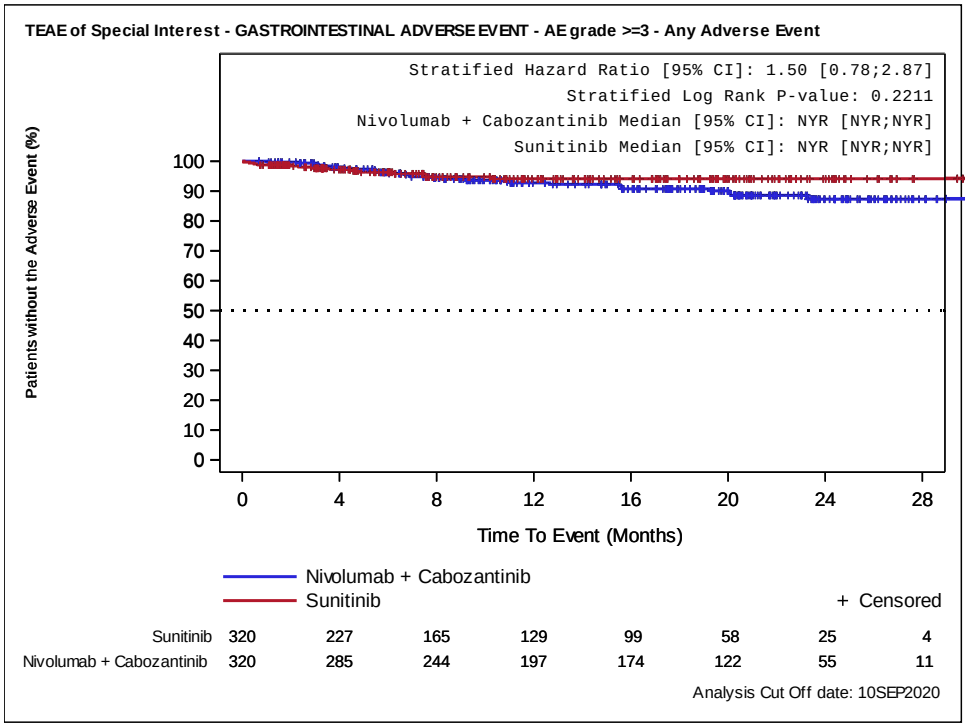


Abbildung 135: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) von besonderem Interesse (Gastrointestinale Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Gesamtpopulation

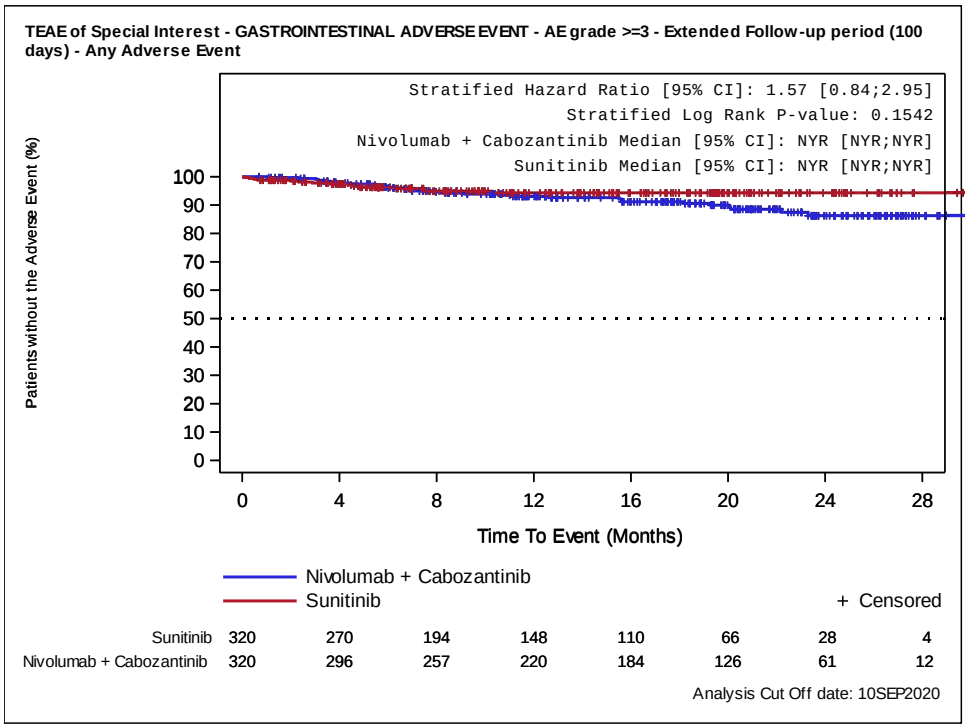


Abbildung 136: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) von besonderem Interesse (Gastrointestinale Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Gesamtpopulation

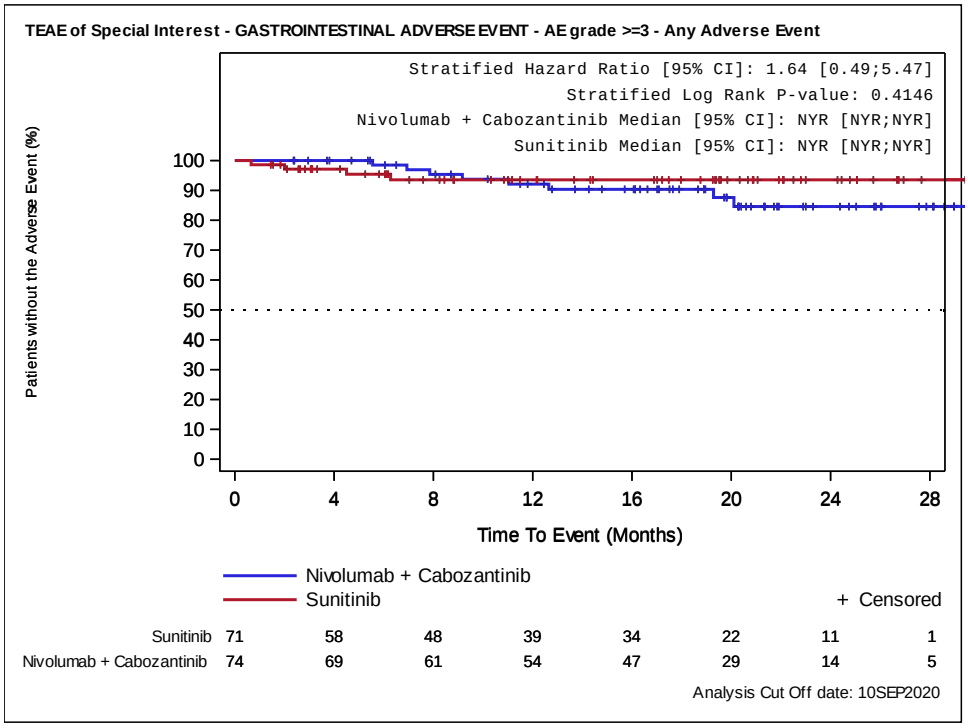


Abbildung 137: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) von besonderem Interesse (Gastrointestinale Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D1

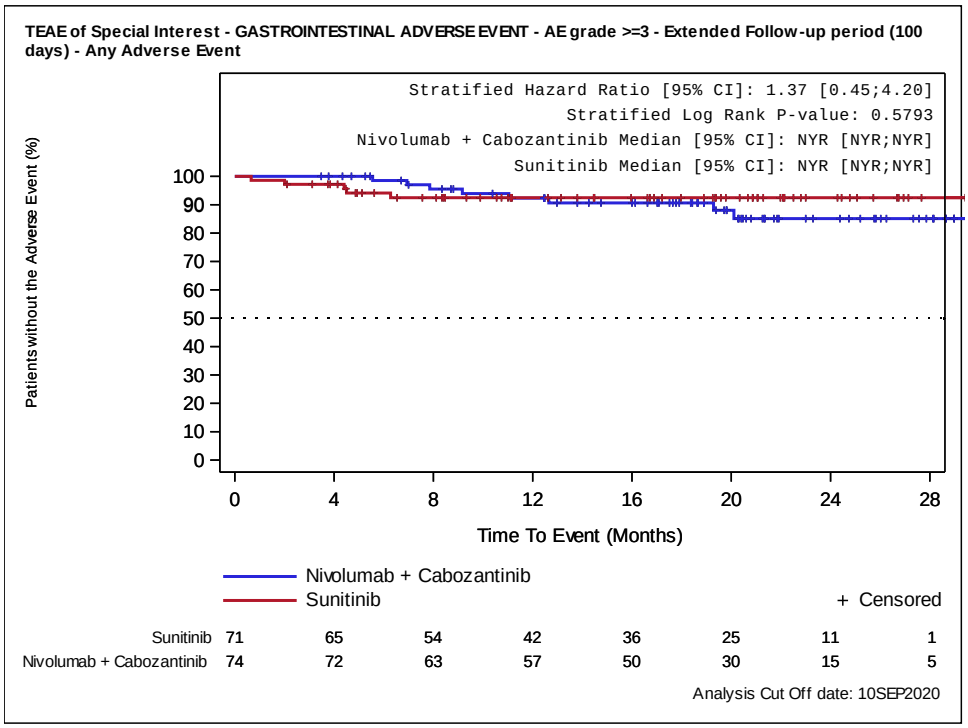


Abbildung 138: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) von besonderem Interesse (Gastrointestinale Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D1

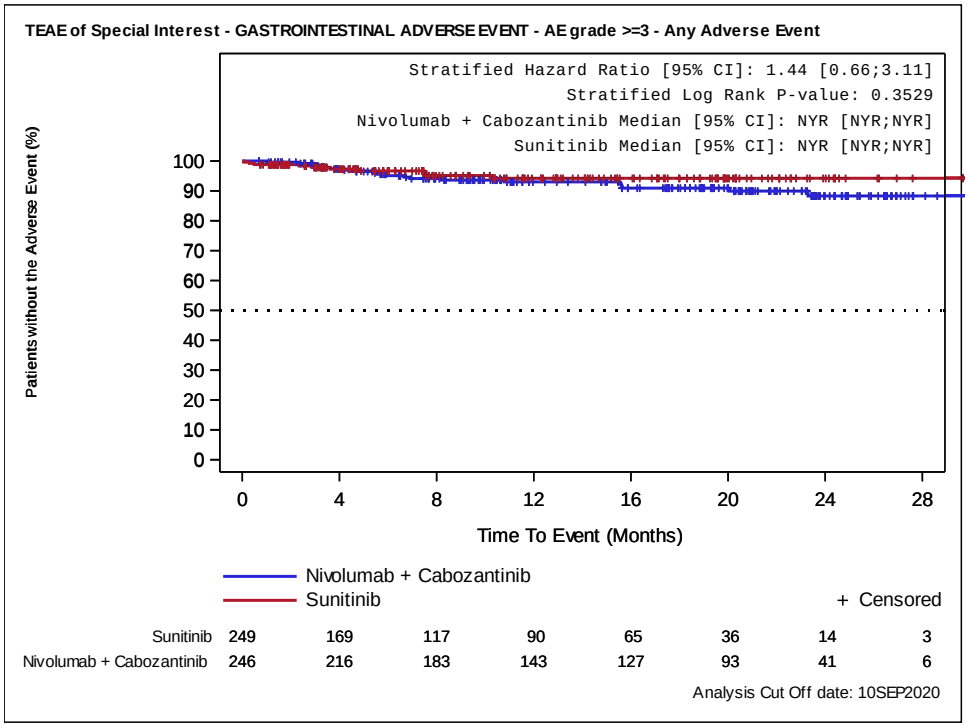


Abbildung 139: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) von besonderem Interesse (Gastrointestinale Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D2

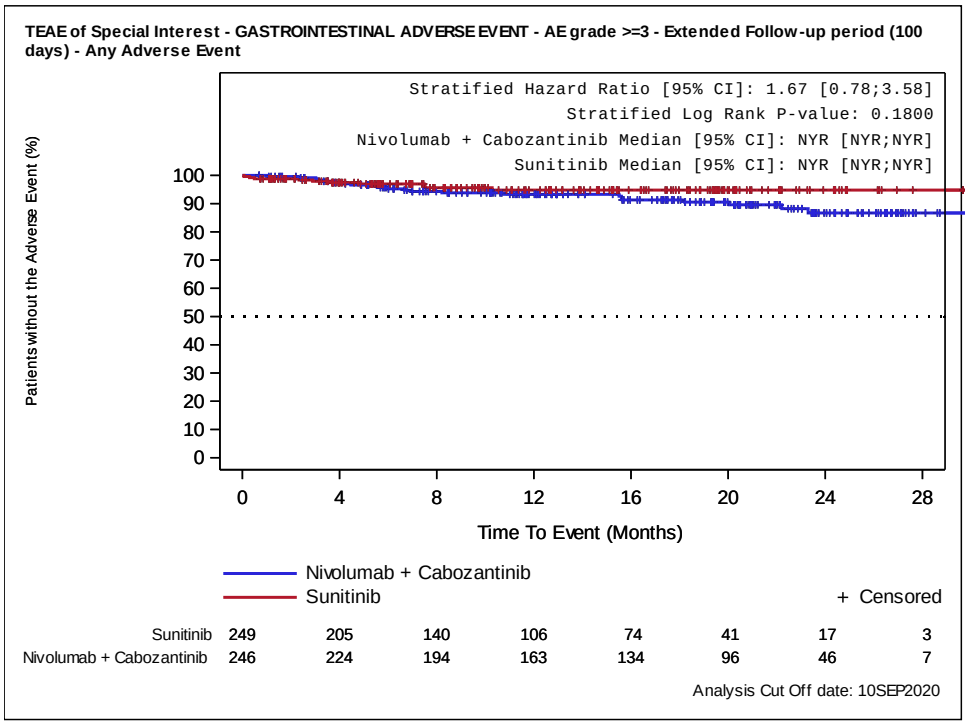


Abbildung 140: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) von besonderem Interesse (Gastrointestinale Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D2

Schwerwiegende gastrointestinale UE von besonderem Interesse

Bei 16 Patienten (5,0 %) (30 Tage Nachverfolgung) bzw. 17 Patienten (5,3 %) (100 Tage Nachverfolgung) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und 1 Patienten (0,3 %) (30 Tage Nachverfolgung) bzw. 2 Patienten (0,6 %) (100 Tage Nachverfolgung) im Sunitinib-Arm mindestens ein schwerwiegendes gastrointestinales UE auf. Somit war der Anteil an Patienten mit Ereignis für die Kombinationstherapie höher. Die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten schwerwiegenden gastrointestinalen UE war in beiden Armen und für beide Nachverfolgungsdauern jeweils n.e. [n.e.; n.e.] Monate. Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich im Cabozantinib + Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine signifikante Erhöhung des Risikos für das Auftreten eines schwerwiegenden gastrointestinalen UE (HR [95%-KI]: 13,23 [1,75; 99,92] bei einer Nachverfolgung um 30 Tage und HR [95%-KI]: 7,17 [1,65; 31,14]) bei einer Nachverfolgung um 100 Tage). Abbildung 141 und Abbildung 142 stellt die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum ersten schwerwiegenden gastrointestinalen UE für den Datenschnitt vom 10.09.2020 für beide Nachbeobachtungsdauern dar.

Die Ergebnisse in den beiden Subpopulationen D1 und D2 sind gleichgerichtet.

In Subpopulation D1 trat bis zum 10. September 2020 bei 6 Patienten (8,1 %) (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgung) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und 0 Patienten (0 %) (30 Tage Nachverfolgung) bzw. 1 Patienten (1,4 %) (100 Tage Nachverfolgung) im Sunitinib-Arm mindestens ein schwerwiegendes gastrointestinales UE auf. Somit war der Anteil an Patienten mit Ereignis für die Kombinationstherapie höher. Die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten schwerwiegenden gastrointestinalen UE war in beiden Armen und für beide Nachverfolgungsdauern jeweils n.e. [n.e.; n.e.] Monate. Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich im Cabozantinib +Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine Erhöhung des Risikos für das Auftreten eines schwerwiegenden gastrointestinalen UE (HR [95%-KI]: >99,99 [<0,01; n.b.]) bei einer Nachverfolgung um 30 Tage bzw. 4,99 [0,60; 41,61]) bei einer Nachverfolgung um 100 Tage. Abbildung 143 und Abbildung 144 stellt die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum ersten schwerwiegenden gastrointestinalen UE für den Datenschnitt vom 10.09.2020 für beide Nachbeobachtungsdauern dar.

In Subpopulation D2 trat bis zum 10. September 2020 bei 10 Patienten (4,1 %) (30 Tage Nachverfolgung) bzw. 11 Patienten (4,5 %) (100 Tage Nachverfolgung) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und 1 Patienten (0,4 %) (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgung) im Sunitinib-Arm mindestens ein schwerwiegendes gastrointestinales UE auf. Somit war der Anteil an Patienten mit Ereignis für die Kombinationstherapie höher. Die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten schwerwiegenden gastrointestinalen UE war in beiden Armen und für beide Nachverfolgungsdauern jeweils n.e. [n.e.; n.e.] Monate. Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich im Cabozantinib +Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine signifikante Erhöhung des Risikos für das Auftreten eines schwerwiegenden gastrointestinalen UE (HR [95%-KI]: 8,32 [1,06; 65,27] bei einer Nachverfolgung um 30 Tage bzw. 9,36 [1,20; 72,82] bei einer Nachverfolgung um 100 Tage). Abbildung 145 und Abbildung 146 stellt die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum ersten schwerwiegenden gastrointestinalen UE für den Datenschnitt vom 10.09.2020 für beide Nachbeobachtungsdauern dar.

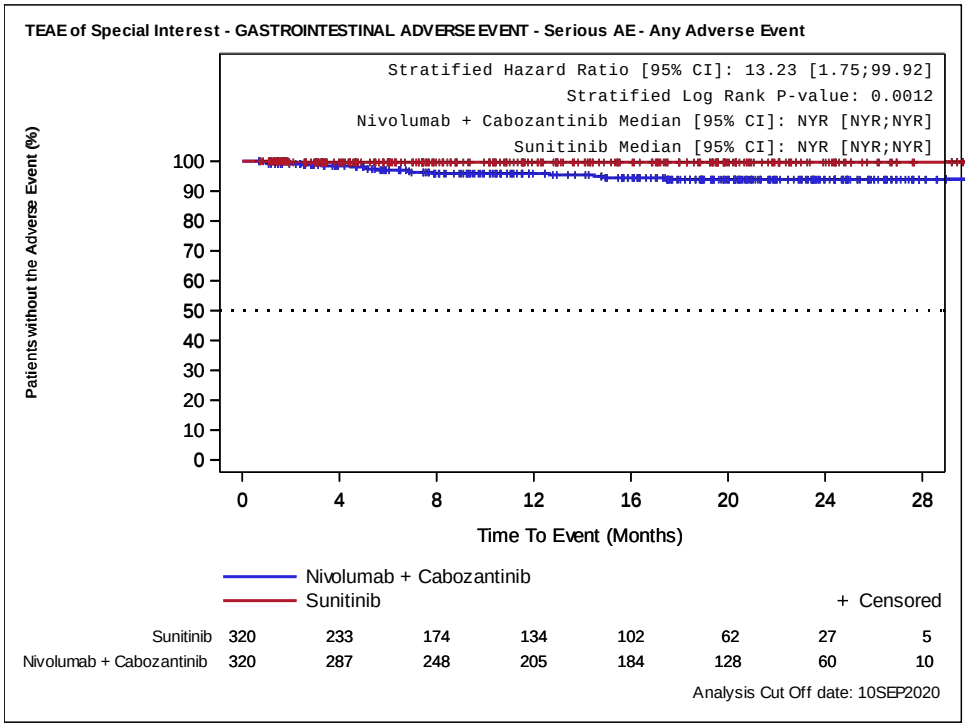


Abbildung 141: Kaplan-Meier-Plot für schwerwiegende UE von besonderem Interesse (Gastrointestinale Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Gesamtpopulation

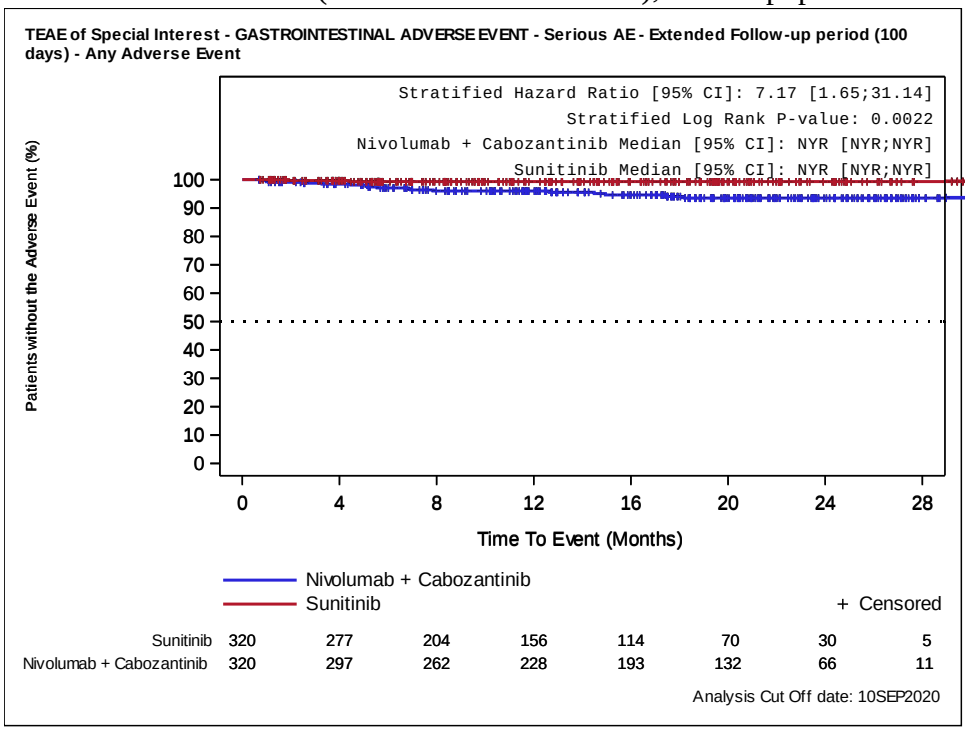


Abbildung 142: Kaplan-Meier-Plot für schwerwiegende UE von besonderem Interesse (Gastrointestinale Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Gesamtpopulation

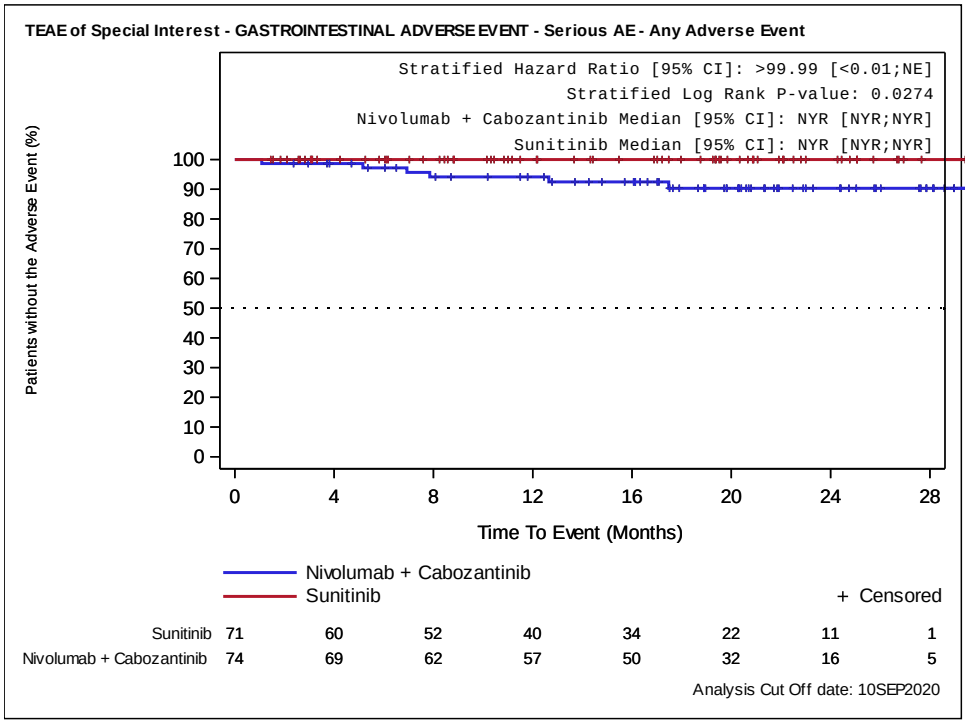


Abbildung 143: Kaplan-Meier-Plot für schwerwiegende UE von besonderem Interesse (Gastrointestinale Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D1

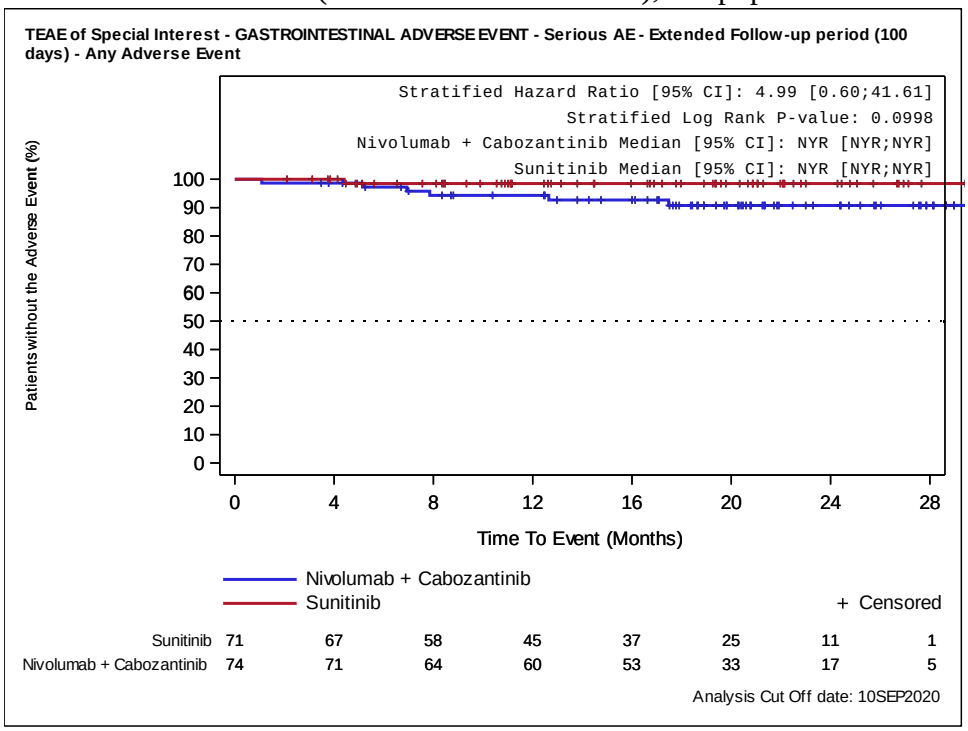


Abbildung 144: Kaplan-Meier-Plot für schwerwiegende UE von besonderem Interesse (Gastrointestinale Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D1

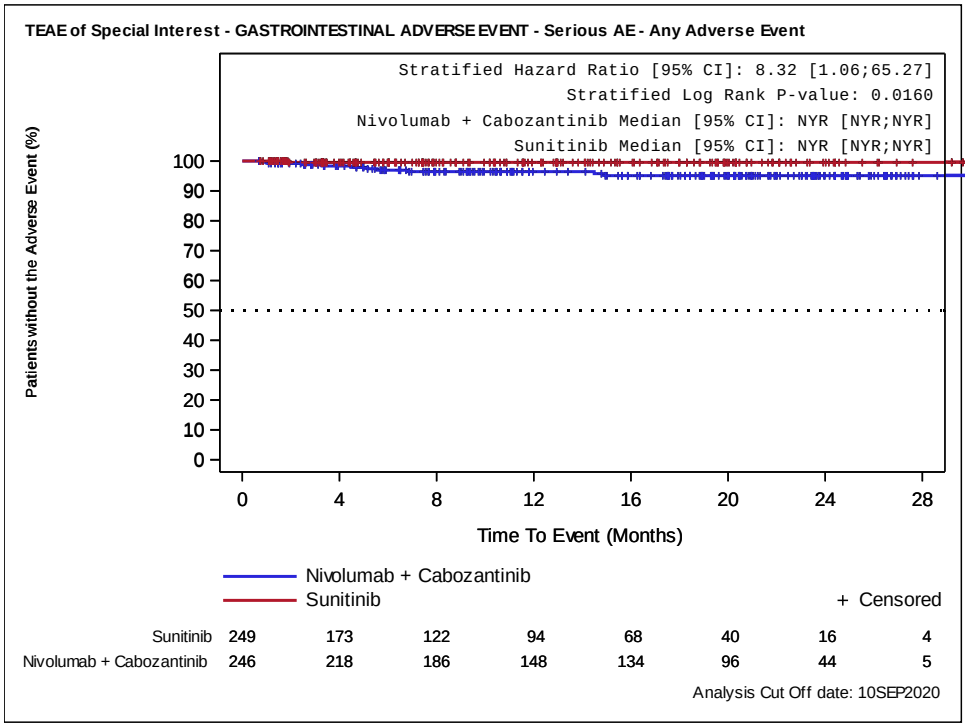


Abbildung 145: Kaplan-Meier-Plot für schwerwiegende UE von besonderem Interesse (Gastrointestinale Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D2

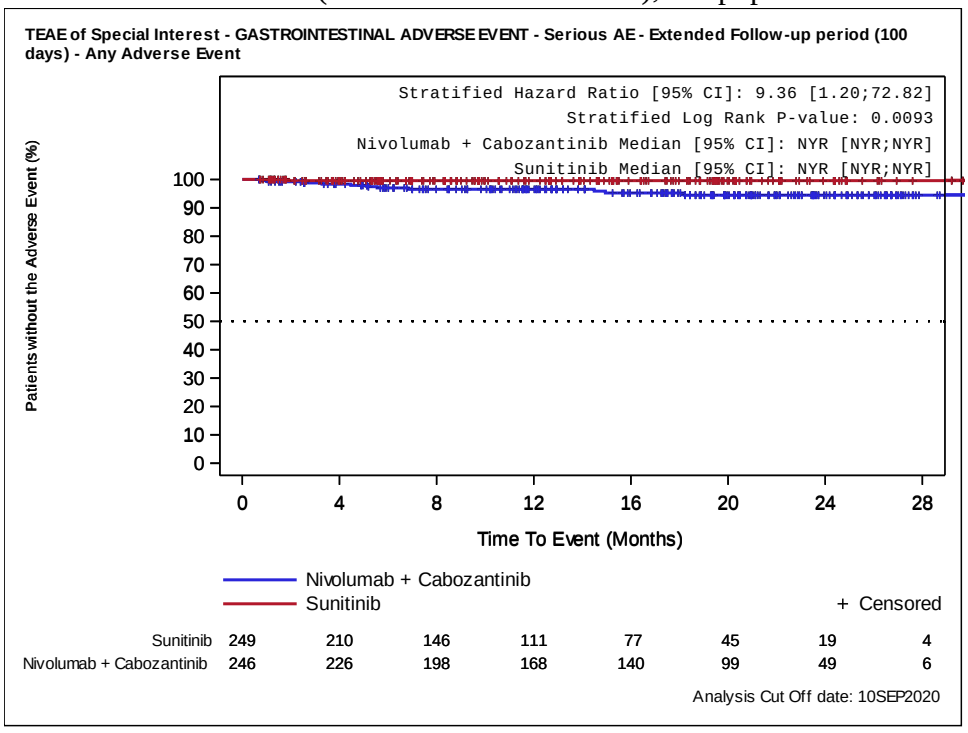


Abbildung 146: Kaplan-Meier-Plot für schwerwiegende UE von besonderem Interesse (Gastrointestinale Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D2

Tabelle 4-35: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hepatische Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie/ Datenschnitt	Cabozantinib+Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
CheckMate 9ER (CA2099ER)								
Datenschnitt vom 10.09.2020, Sicherheits-Population								
Nachverfolgungsperiode: 30 Tage								
Gesamtpopulation								
Alle UE	320	146 (45,6)	21,62 [9,69; n.e.]	320	87 (27,2)	30,59 [n.e.; n.e.]	<0,0001	1,74 [1,33; 2,28]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	320	40 (12,5)	n.e. [n.e.; n.e.]	320	18 (5,6)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,0155	1,97 [1,13; 3,44]
Schwerwiegende UE	320	9 (2,8)	n.e. [n.e.; n.e.]	320	5 (1,6)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,4138	1,58 [0,52; 4,76]
Subpopulation D1								
Alle UE	74	34 (45,9)	24,80 [4,63; n.e.]	71	27 (38,0)	n.e. [15,21; n.e.]	0,5320	1,17 [0,70; 1,95]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	74	9 (12,2)	n.e. [n.e.; n.e.]	71	6 (8,5)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,5846	1,33 [0,47; 3,76]
Schwerwiegende UE	74	2 (2,7)	n.e. [n.e.; n.e.]	71	2 (2,8)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,9605	0,95 [0,13; 6,76]
Subpopulation D2								
Alle UE	246	112 (45,5)	20,30 [8,31; n.e.]	249	60 (24,1)	30,59 [n.e.; n.e.]	<0,0001	2,02 [1,46; 2,77]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	246	31 (12,6)	n.e. [n.e.; n.e.]	249	12 (4,8)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,0128	2,29 [1,17; 4,47]
Schwerwiegende UE	246	7 (2,8)	n.e. [n.e.; n.e.]	249	3 (1,2)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,3150	1,99 [0,51; 7,83]
Nachverfolgungsperiode: 100 Tage								
Gesamtpopulation								
Alle UE	320	147 (45,9)	24,80 [10,55; n.e.]	320	90 (28,1)	30,59 [n.e.; n.e.]	<0,0001	1,73 [1,33; 2,26]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	320	40 (12,5)	n.e. [n.e.; n.e.]	320	22 (6,9)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,0391	1,72 [1,02; 2,90]
Schwerwiegende UE	320	9 (2,8)	n.e. [n.e.; n.e.]	320	6 (1,9)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,5539	1,37 [0,48; 3,87]

Studie/ Datenschnitt	Cabozantinib+Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
Subpopulation D1								
Alle UE	74	34 (45,9)	24,80 [5,09; n.e.]	71	27 (38,0)	n.e. [15,21; n.e.]	0,5059	1,19 [0,71; 1,97]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	74	9 (12,2)	n.e. [n.e.; n.e.]	71	6 (8,5)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,5125	1,41 [0,50; 3,97]
Schwerwiegende UE	74	2 (2,7)	n.e. [n.e.; n.e.]	71	2 (2,8)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,9750	0,97 [0,14; 6,88]
Subpopulation D2								
Alle UE	246	113 (45,9)	20,30 [8,31; n.e.]	249	63 (25,3)	30,59 [n.e.; n.e.]	<0,0001	1,98 [1,45; 2,71]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	246	31 (12,6)	n.e. [n.e.; n.e.]	249	16 (6,4)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,0456	1,84 [1,00; 3,37]
Schwerwiegende UE	246	7 (2,8)	n.e. [n.e.; n.e.]	249	4 (1,6)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,4760	1,56 [0,45; 5,41]

[1]: Median und 95 % KI wurden mittels eines unstratifizierten Produkt-Limit-Schätzer-Überlebensmodell geschätzt.

[2]: Der P-Wert basiert auf einem stratifizierten Log-Rank-Test nach IMDC-Prognose-Risiko-Score (0, 1 – 2, 3 –6), PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt) und Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für die Gesamtpopulation) bzw. nach PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt) und Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für Subpopulation D1) bzw. nach IMDC-Prognose-Risiko-Score (1 – 2, 3 –6), PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt) und Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für Subpopulation D2).

[3]: Die Hazard Ratio basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate), stratifiziert nach dem prognostischen IMDC-Risiko-Score (0, 1 – 2, 3 – 6), der PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 % versus < 1 %, unbestimmt) und der Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt), wie im IRT eingegeben (für die Gesamtpopulation) bzw. nach PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt) und Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für Subpopulation D1) bzw. nach IMDC-Prognose-Risiko-Score (1 – 2, 3 –6), PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt) und Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für Subpopulation D2) und war relativ zur Sunitinib-Gruppe mit < 1 zugunsten der Cabozantinib + Nivolumab-Gruppe.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; n.e.: nicht erreicht.; UE: Unerwünschtes Ereignis;

Die nachfolgend beschriebenen Ergebnisse zum Endpunkt hepatische UE von besonderem Interesse beziehen sich auf Datenschnitt vom 10. September 2020. Die Darstellung der Analysen erfolgt in Tabelle 4-35. Generell zeigten die Auswertungen zum Datenschnitt vom

10. September 2020 ähnliche Ergebnisse wie der Datenschnitt vom 30. März 2020, was für eine hohe Robustheit der Ergebnisse spricht.

Alle hepatischen UE von besonderem Interesse

Bei 146 Patienten (45,6 %) (30 Tage Nachverfolgung) bzw. 147 Patienten (45,9 %) (100 Tage Nachverfolgung) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und 87 Patienten (27,2 %) (30 Tage Nachverfolgung) bzw. 90 Patienten (28,1 %) (100 Tage Nachverfolgung) im Sunitinib-Arm trat bis zum 10. September 2020 mindestens ein hepatisches UE auf. Somit war der Anteil an Patienten mit Ereignis für die Kombinationstherapie höher und die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten hepatischen UE im Cabozantinib + Nivolumab-Arm mit 21,62 [9,69; n.e.] Monaten (30 Tage Nachverfolgung) bzw. 24,80 [10,55; n.e.] Monaten (100 Tage Nachverfolgung) kürzer als im Sunitinib-Arm mit 30,59 [n.e.; n.e.] Monaten (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgung). Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich somit im Cabozantinib +Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine signifikante Erhöhung des Risikos für das Auftreten eines hepatischen UE um 74 % (HR [95%-KI]: 1,74 [1,33; 2,28]) bei einer Nachverfolgung um 30 Tage und um 73 % (HR [95%-KI]: 1,73 [1,33; 2,26]) bei einer Nachverfolgung um 100 Tage. Abbildung 147 und Abbildung 148 stellt die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum ersten hepatischen UE für den Datenschnitt vom 10.09.2020 für beide Nachbeobachtungsdauern dar.

Die Ergebnisse in den beiden Subpopulationen D1 und D2 sind gleichgerichtet.

In Subpopulation D1 trat bis zum 10. September 2020 bei 34 Patienten (45,9 %) (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgung) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und 27 Patienten (38,0 %) (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgung) im Sunitinib-Arm mindestens ein hepatisches UE auf. Somit war der Anteil an Patienten mit Ereignis für die Kombinationstherapie höher und die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten hepatischen UE im Cabozantinib + Nivolumab-Arm mit 24,80 [4,63; n.e.] Monaten (30 Tage Nachverfolgung) bzw. 24,80 [5,09; n.e.] Monaten (100 Tage Nachverfolgung) kürzer als im Sunitinib-Arm mit n.e. [15,21; n.e.] Monaten (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgung). Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich im Cabozantinib +Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine Erhöhung des Risikos für das Auftreten eines hepatischen UE um 17 % (HR [95%-KI]: 1,17 [0,70; 1,95]) bei einer Nachverfolgung um 30 Tage und um 19 % (HR [95%-KI]: 1,19 [0,71; 1,97]) bei einer Nachverfolgung um 100 Tage. Abbildung 149 und Abbildung 150 stellt die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum ersten hepatischen UE für den Datenschnitt vom 10.09.2020 für beide Nachbeobachtungsdauern dar.

In Subpopulation D2 trat bis zum 10. September 2020 bei 112 Patienten (45,5 %) (30 Tage Nachverfolgung) bzw. 113 Patienten (45,9 %) (100 Tage Nachverfolgung) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und 60 Patienten (24,1 %) (30 Tage Nachverfolgung) bzw. 63 Patienten (25,3 %) (100 Tage Nachverfolgung) im Sunitinib-Arm mindestens ein hepatisches UE auf. Somit war der Anteil an Patienten mit Ereignis für die Kombinationstherapie höher und die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten hepatischen UE im Cabozantinib + Nivolumab-Arm mit 20,30 [8,31; n.e.] Monaten (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgung) kürzer als im Sunitinib-

Arm mit 30,59 [n.e.; n.e.] Monaten (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgung). Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich somit im Cabozantinib +Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine signifikante Erhöhung des Risikos für das Auftreten eines hepatischen UE (HR [95%-KI]: 2,02 [1,46; 2,77] bei einer Nachverfolgung um 30 Tage und 1,98 [1,45; 2,71] bei einer Nachverfolgung um 100 Tage). Abbildung 151 und Abbildung 152 stellt die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum ersten hepatischen UE für den Datenschnitt vom 10.09.2020 für beide Nachbeobachtungsdauern dar.

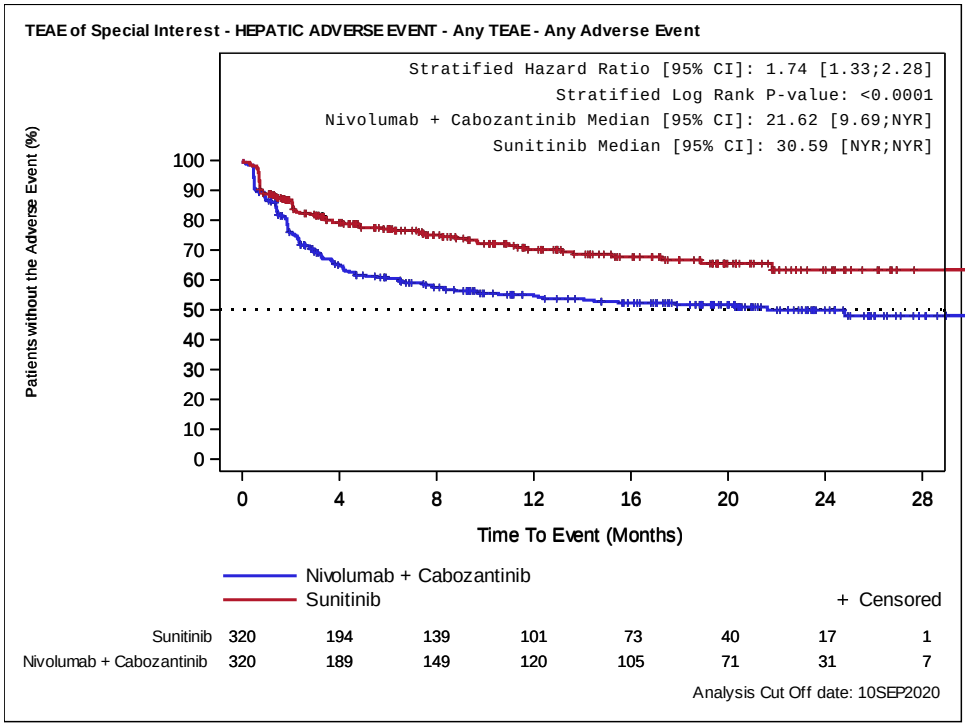


Abbildung 147: Kaplan-Meier-Plot für alle UE von besonderem Interesse (Hepatische Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Gesamtpopulation

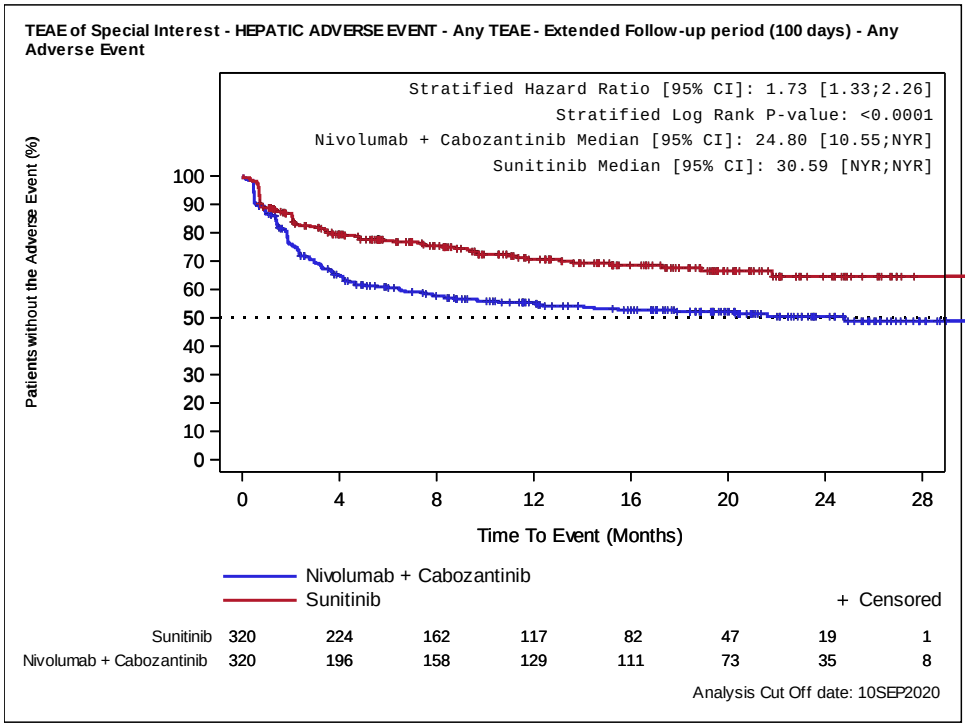


Abbildung 148: Kaplan-Meier-Plot für alle UE von besonderem Interesse (Hepatische Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Gesamtpopulation

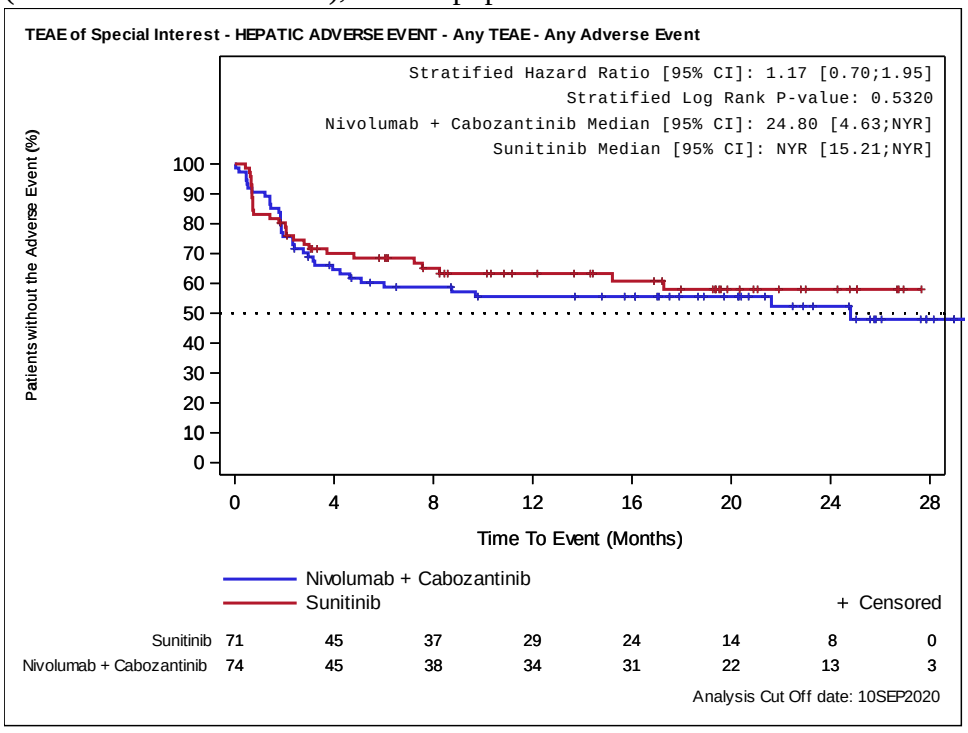


Abbildung 149: Kaplan-Meier-Plot für alle UE von besonderem Interesse (Hepatische Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D1

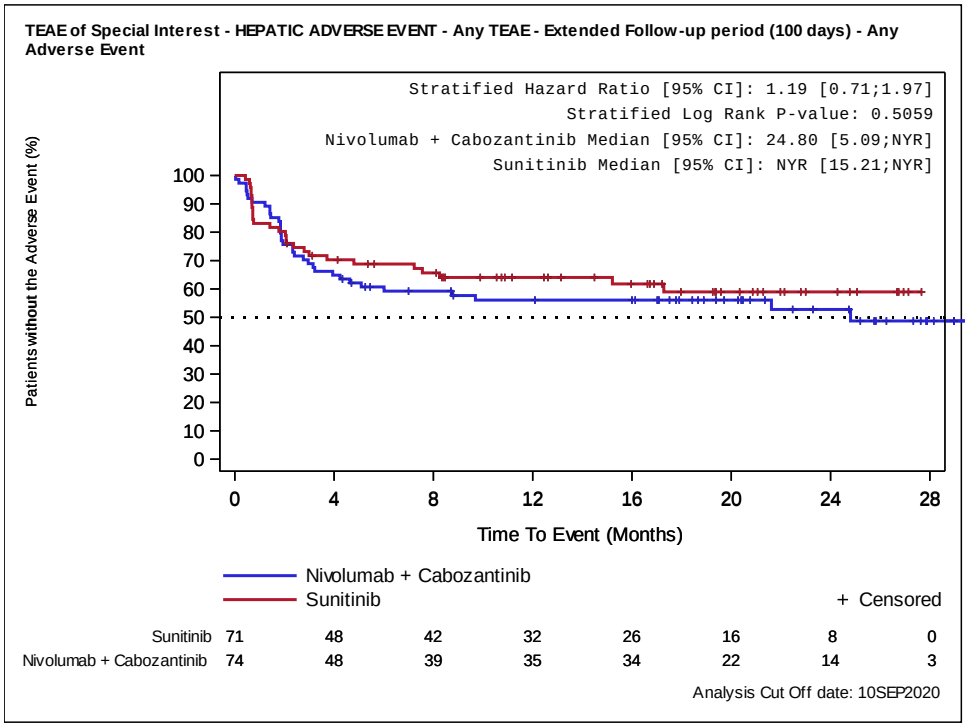


Abbildung 150: Kaplan-Meier-Plot für alle UE von besonderem Interesse (Hepatische Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D1

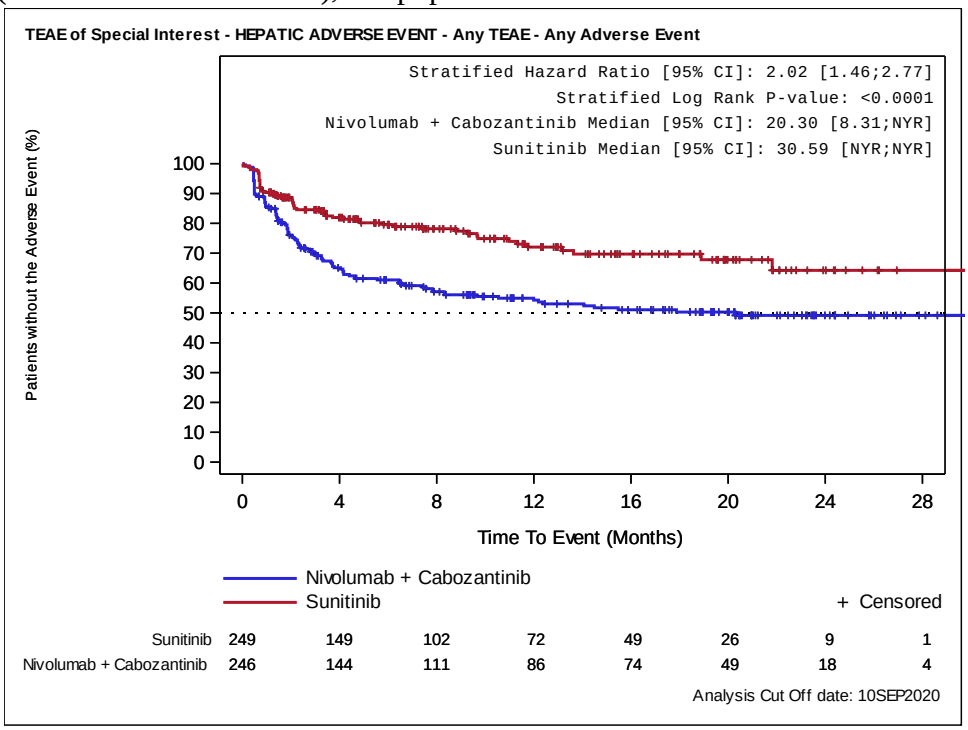


Abbildung 151: Kaplan-Meier-Plot für alle UE von besonderem Interesse (Hepatische Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D2

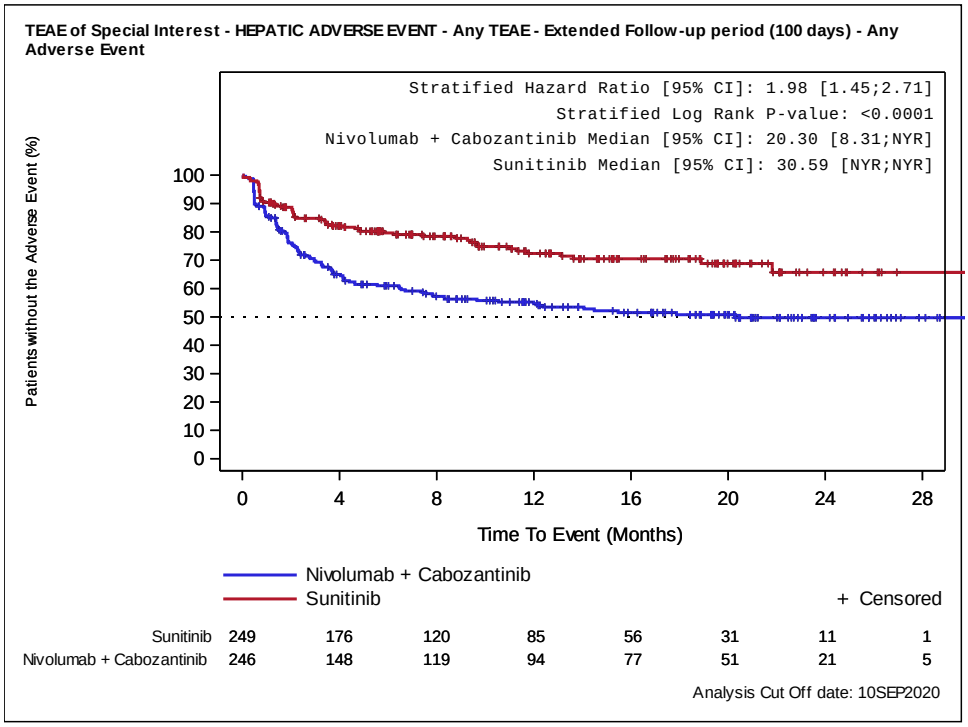


Abbildung 152: Kaplan-Meier-Plot für alle UE von besonderem Interesse (Hepatische Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D2

Schwere hepatische UE (CTCAE-Grad ≥ 3) von besonderem Interesse

Bei 40 Patienten (12,5 %) (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgung) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und 18 Patienten (5,6 %) (30 Tage Nachverfolgung) bzw. 22 Patienten (6,9 %) (100 Tage Nachverfolgung) im Sunitinib-Arm trat bis zum 10. September 2020 mindestens ein schweres hepatisches UE (CTCAE-Grad ≥ 3) auf. Somit war der Anteil an Patienten mit Ereignis für die Kombinationstherapie höher. Die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten schweren hepatischen UE (CTCAE-Grad ≥ 3) war in beiden Armen und für beide Nachverfolgungsdauern jeweils n.e. [n.e.; n.e.] Monate. Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich im Cabozantinib +Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine signifikante Erhöhung des Risikos für das Auftreten eines schweren hepatischen UE (CTCAE-Grad ≥ 3) um 97 % (HR [95%-KI]: 1,97 [1,13; 3,44]) bei einer Nachverfolgung um 30 Tage und um 72 % (HR [95%-KI]: 1,72 [1,02; 2,90]) bei einer Nachverfolgung um 100 Tage. Abbildung 153 und Abbildung 154 stellt die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum ersten schweren hepatischen UE (CTCAE-Grad ≥ 3) für den Datenschnitt vom 10.09.2020 für beide Nachbeobachtungsdauern dar.

Die Ergebnisse in den beiden Subpopulationen D1 und D2 sind gleichgerichtet.

In Subpopulation D1 trat bis zum 10. September 2020 bei 9 Patienten (12,2 %) (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgung) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und 6 Patienten (8,5 %) (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgung) im Sunitinib-Arm mindestens ein schweres hepatisches

UE (CTCAE-Grad ≥ 3) auf. Somit war der Anteil an Patienten mit Ereignis für die Kombinationstherapie höher. Die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten schweren hepatischen UE (CTCAE-Grad ≥ 3) war in beiden Armen und für beide Nachverfolgungsdauern jeweils n.e. [n.e.; n.e.] Monate. Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich im Cabozantinib +Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine Erhöhung des Risikos für das Auftreten eines schweren hepatischen UE (CTCAE-Grad ≥ 3) um 33 % (HR [95%-KI]: 1,33 [0,47; 3,76]) bei einer Nachverfolgung um 30 Tage und um 41 % (HR [95%-KI]: 1,41 [0,50; 3,97]) bei einer Nachverfolgung um 100 Tage. Abbildung 155 und Abbildung 156 stellt die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum ersten schweren hepatischen UE (CTCAE-Grad ≥ 3) für den Datenschnitt vom 10.09.2020 für beide Nachbeobachtungsdauern dar.

In Subpopulation D2 trat bis zum 10. September 2020 bei 31 Patienten (12,6 %) (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgung) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und 12 Patienten (4,8 %) (30 Tage Nachverfolgung) bzw. 16 Patienten (6,4 %) (100 Tage Nachverfolgung) im Sunitinib-Arm mindestens ein schweres hepatisches UE (CTCAE-Grad ≥ 3) auf. Somit war der Anteil an Patienten mit Ereignis für die Kombinationstherapie höher. Die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten schweren hepatischen UE (CTCAE-Grad ≥ 3) war in beiden Armen und für beide Nachverfolgungsdauern jeweils n.e. [n.e.; n.e.] Monate. Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich im Cabozantinib +Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine signifikante Erhöhung des Risikos für das Auftreten eines schweren hepatischen UE (CTCAE-Grad ≥ 3) (HR [95%-KI]: 2,29 [1,17; 4,47] bei einer Nachverfolgung um 30 Tage und 1,84 [1,00; 3,37] bei einer Nachverfolgung um 100 Tage). Abbildung 157 und Abbildung 158 stellt die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum ersten schweren hepatischen UE (CTCAE-Grad ≥ 3) für den Datenschnitt vom 10.09.2020 für beide Nachbeobachtungsdauern dar.

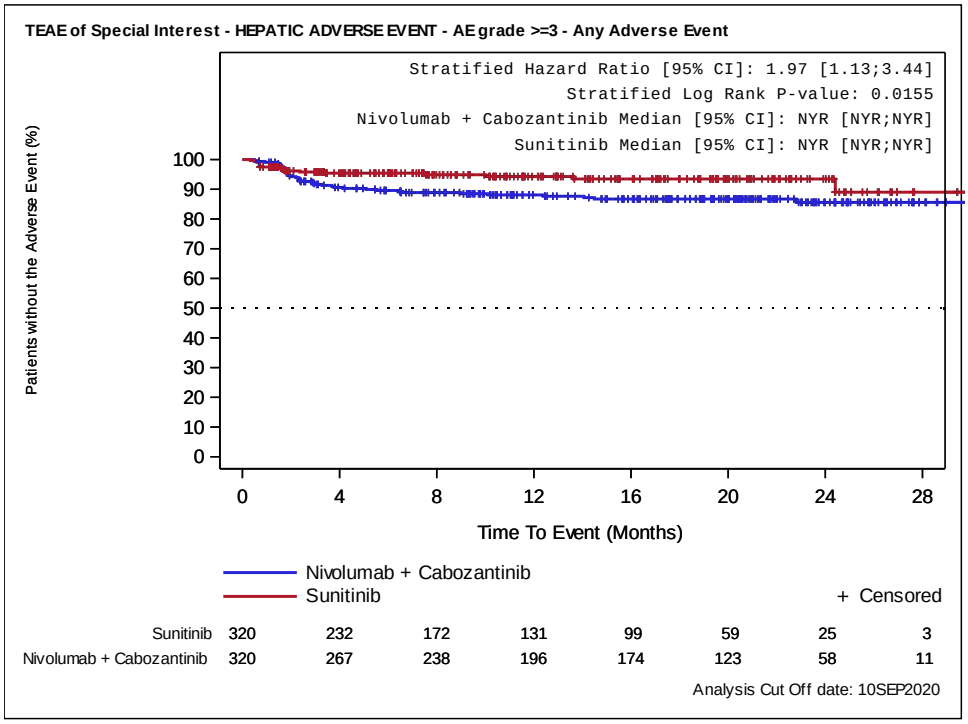


Abbildung 153: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) von besonderem Interesse (Hepatische Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Gesamtpopulation

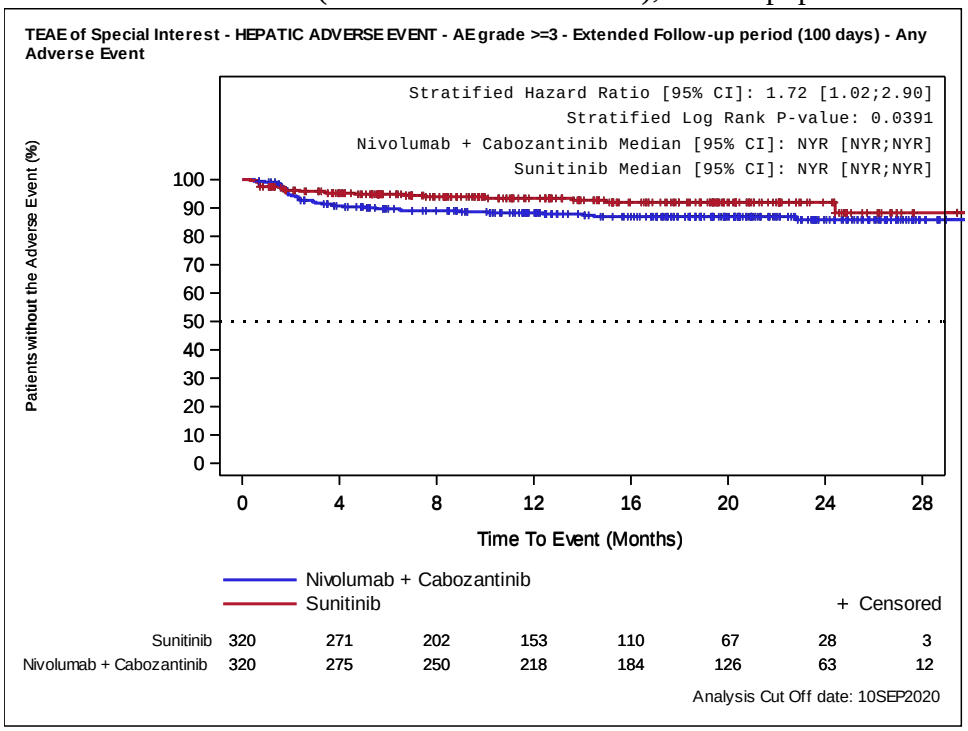


Abbildung 154: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) von besonderem Interesse (Hepatische Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Gesamtpopulation

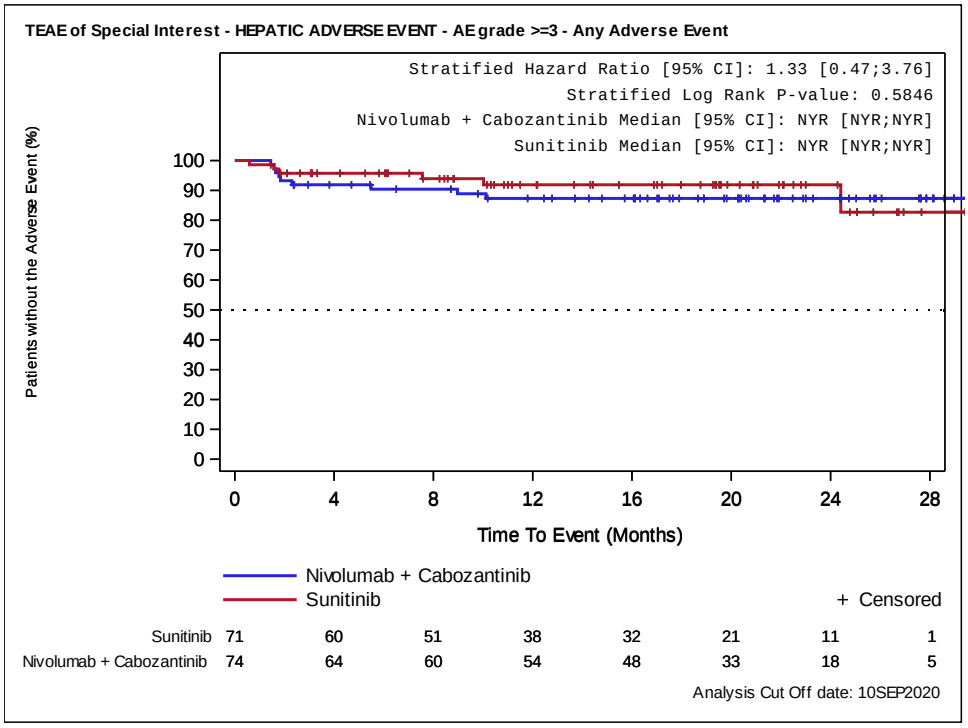


Abbildung 155: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) von besonderem Interesse (Hepatische Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D1

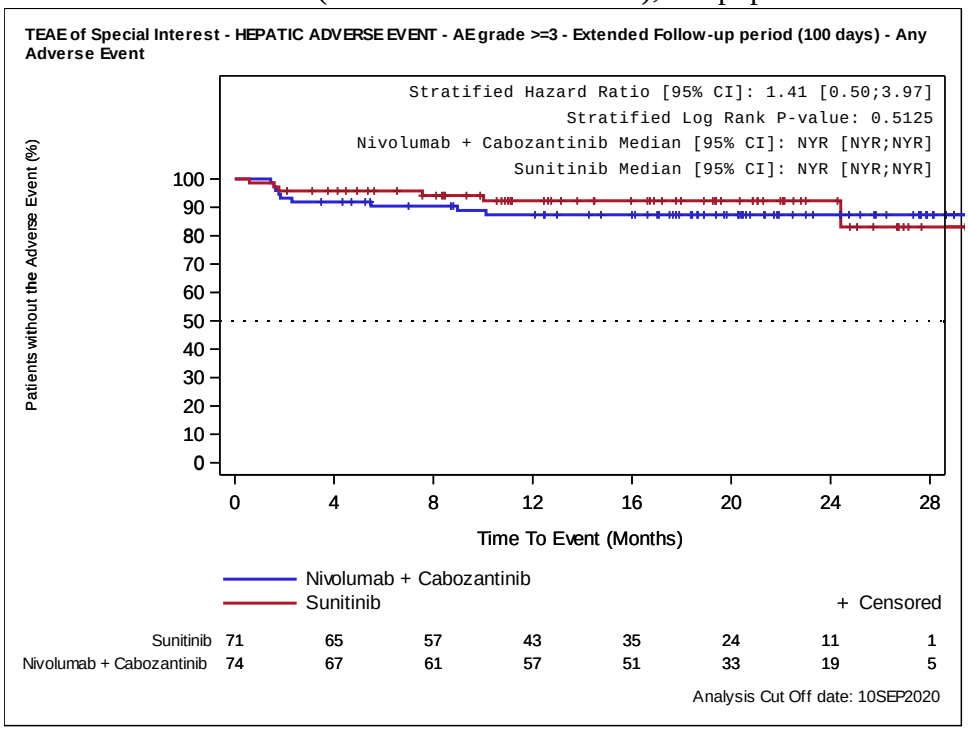


Abbildung 156: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) von besonderem Interesse (Hepatische Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D1

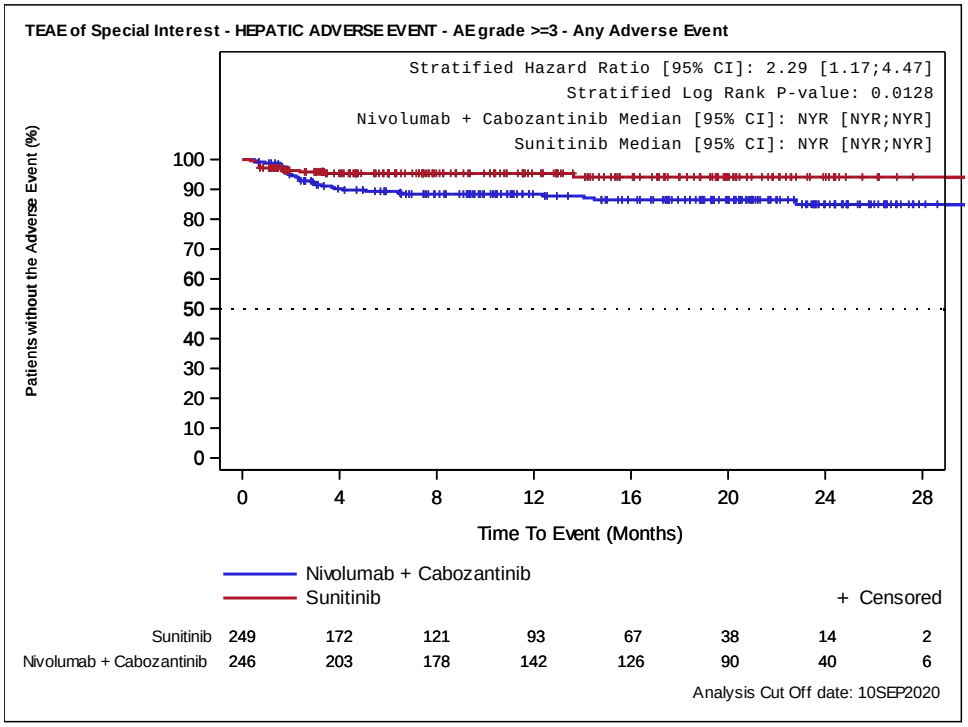


Abbildung 157: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) von besonderem Interesse (Hepatische Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D2

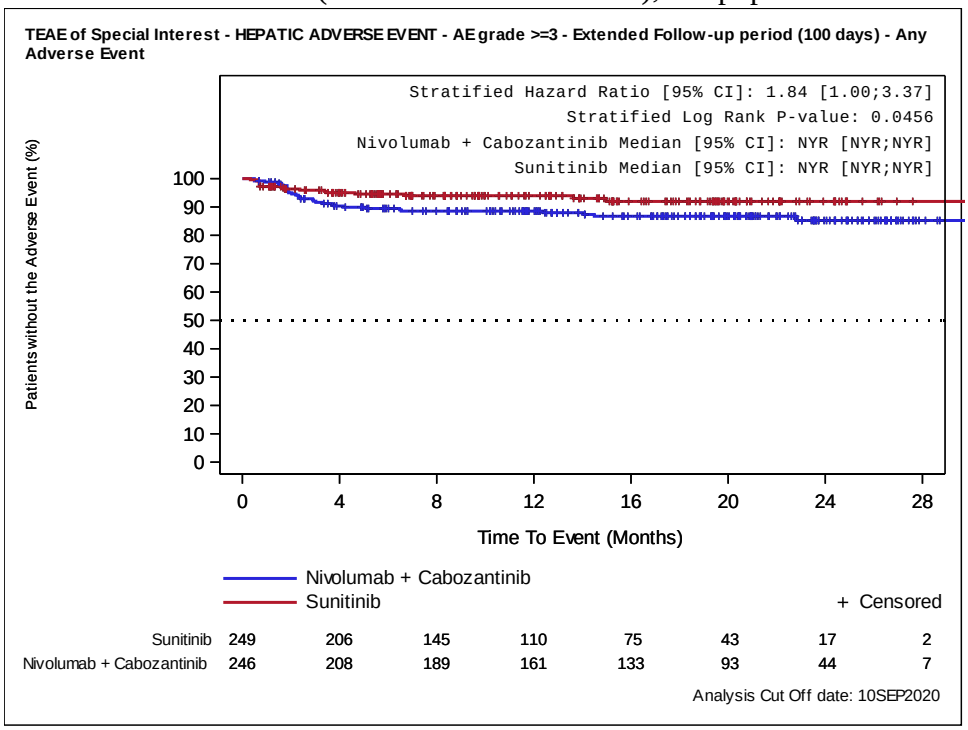


Abbildung 158: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) von besonderem Interesse (Hepatische Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D2

Schwerwiegende hepatische UE von besonderem Interesse

Bei 9 Patienten (2,8 %) (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgung) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und 5 Patienten (1,6 %) (30 Tage Nachverfolgung) bzw. 6 Patienten (1,9 %) (100 Tage Nachverfolgung) im Sunitinib-Arm mindestens ein schwerwiegendes hepatisches UE auf. Somit war der Anteil an Patienten mit Ereignis für die Kombinationstherapie höher. Die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten schwerwiegenden hepatischen UE war in beiden Armen und für beide Nachverfolgungsdauern jeweils n.e. [n.e.; n.e.] Monate. Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich im Cabozantinib + Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine Erhöhung des Risikos für das Auftreten eines schwerwiegendes hepatisches UE um 58 % (HR [95%-KI]: 1,58 [0,52; 4,76]) bei einer Nachverfolgung um 30 Tage und um 37 % (HR [95%-KI]: 1,37 [0,48; 3,87]) bei einer Nachverfolgung um 100 Tage. Abbildung 159 und Abbildung 160 stellt die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum ersten schwerwiegenden hepatisches UE für den Datenschnitt vom 10.09.2020 für beide Nachbeobachtungsdauern dar.

Die Ergebnisse in Subpopulation D1 sind entgegengerichtet und in Subpopulation D2 gleichgerichtet.

In Subpopulation D1 trat bis zum 10. September 2020 bei 2 Patienten (2,7 %) (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgung) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und 2 Patienten (2,8 %) (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgung) im Sunitinib-Arm mindestens ein schwerwiegendes hepatisches UE auf. Somit war der Anteil an Patienten mit Ereignis für die Kombinationstherapie vergleichbar. Die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten schwerwiegenden hepatischen UE war in beiden Armen und für beide Nachverfolgungsdauern jeweils n.e. [n.e.; n.e.] Monate. Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich im Cabozantinib +Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine Reduktion des Risikos für das Auftreten eines schwerwiegenden hepatischen UE um 5 % (HR [95%-KI]: 0,95 [0,13; 6,76]) bei einer Nachverfolgung um 30 Tage und um 3 % (HR [95%-KI]: 0,97 [0,14; 6,88]) bei einer Nachverfolgung um 100 Tage. Abbildung 161 und Abbildung 162 stellt die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum ersten schwerwiegenden hepatischen UE für den Datenschnitt vom 10.09.2020 für beide Nachbeobachtungsdauern dar.

In Subpopulation D2 trat bis zum 10. September 2020 bei 7 Patienten (2,8 %) (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgung) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und 3 Patienten (1,2 %) (30 Tage Nachverfolgung) bzw. 4 Patienten (1,6 %) (100 Tage Nachverfolgung) im Sunitinib-Arm mindestens ein schwerwiegendes hepatisches UE auf. Somit war der Anteil an Patienten mit Ereignis für die Kombinationstherapie höher. Die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten schwerwiegenden hepatischen UE war in beiden Armen und für beide Nachverfolgungsdauern jeweils n.e. [n.e.; n.e.] Monate. Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich im Cabozantinib +Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine Erhöhung des Risikos für das Auftreten eines schwerwiegenden hepatischen UE um 99 % (HR [95%-KI]: 1,99 [0,51; 7,83]) bei einer Nachverfolgung um 30 Tage und um 56 % (HR [95%-KI]: 1,56 [0,45; 5,41]) bei einer Nachverfolgung um 100 Tage. Abbildung 163 und Abbildung 164 stellt die Kaplan-Meier-

Kurven für die Zeit bis zum ersten schwerwiegenden hepatischen UE für den Datenschnitt vom 10.09.2020 für beide Nachbeobachtungsdauern dar.

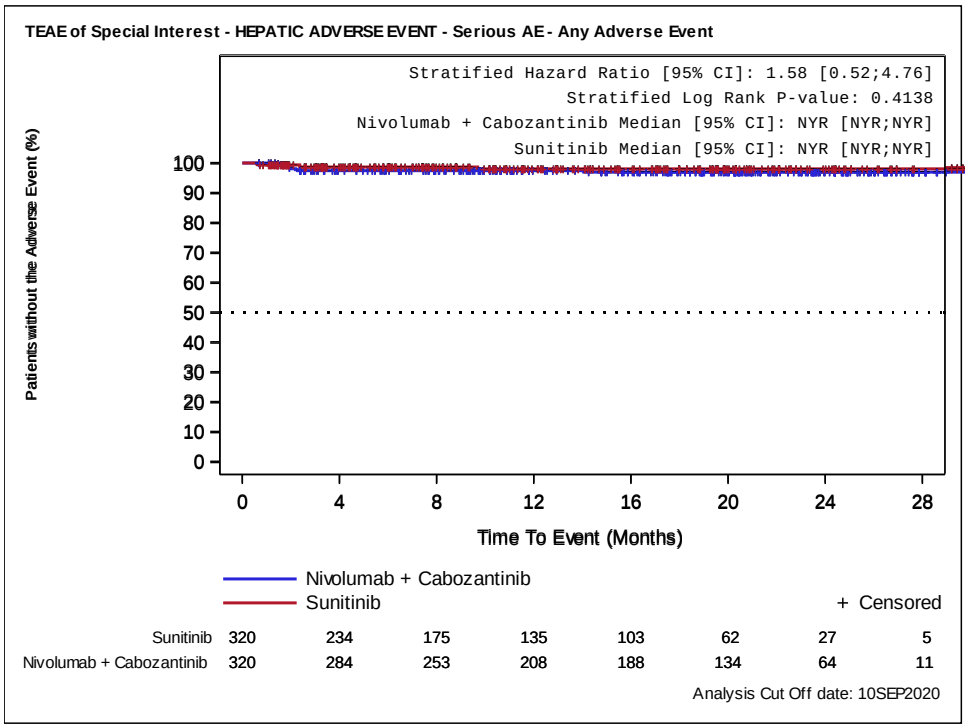


Abbildung 159: Kaplan-Meier-Plot für schwerwiegende UE von besonderem Interesse (Hepatische Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Gesamtpopulation

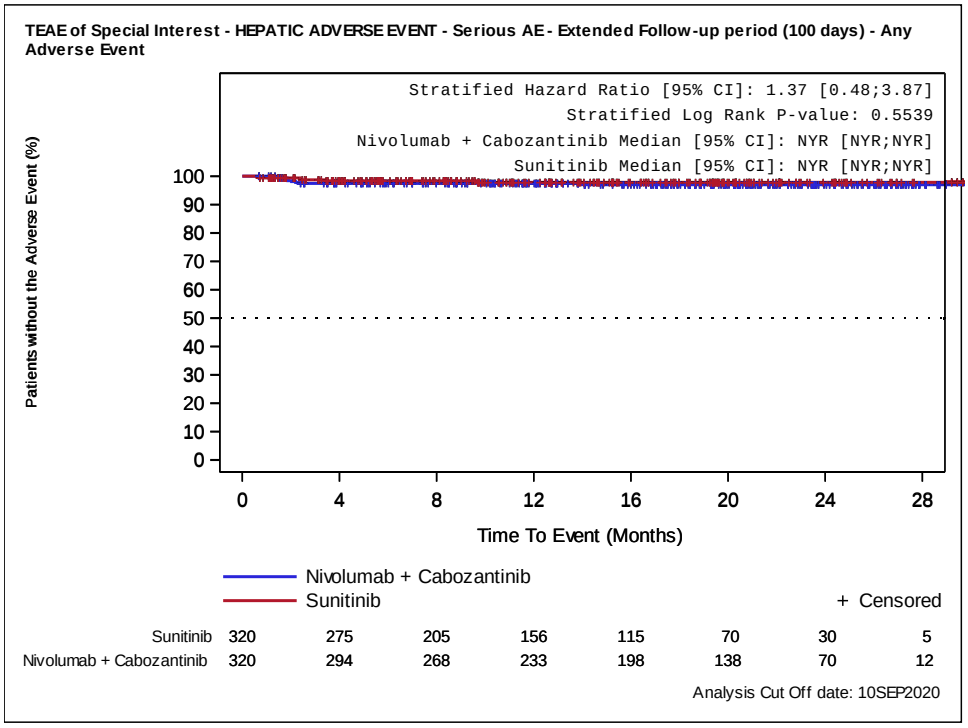


Abbildung 160: Kaplan-Meier-Plot für schwerwiegende UE von besonderem Interesse (Hepatische Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Gesamtpopulation

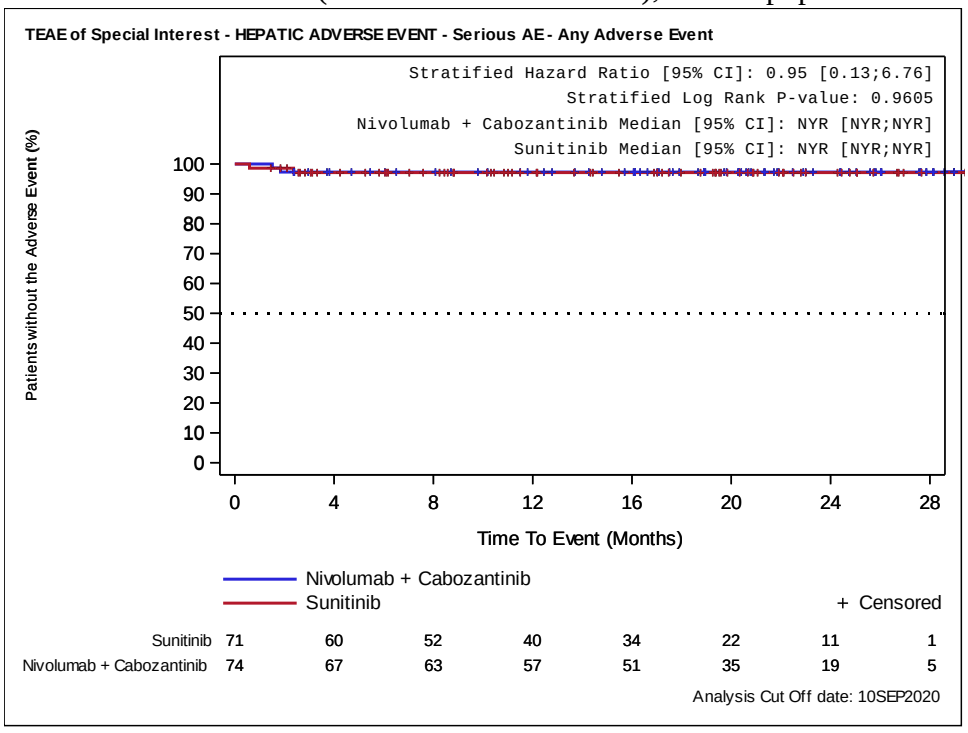


Abbildung 161: Kaplan-Meier-Plot für schwerwiegende UE von besonderem Interesse (Hepatische Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D1

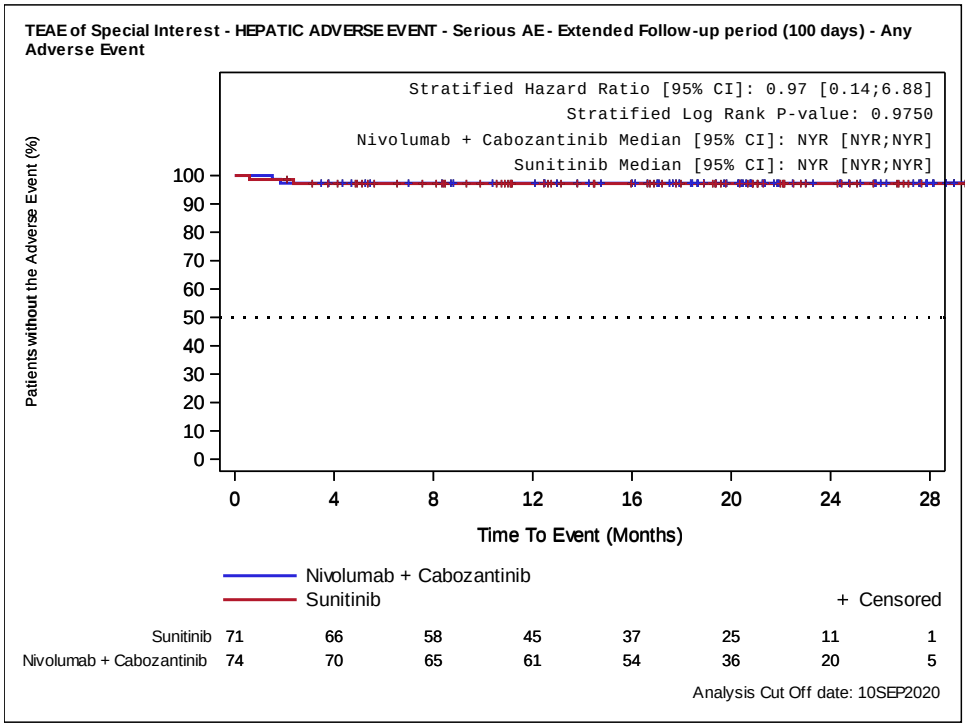


Abbildung 162: Kaplan-Meier-Plot für schwerwiegende UE von besonderem Interesse (Hepatische Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D1

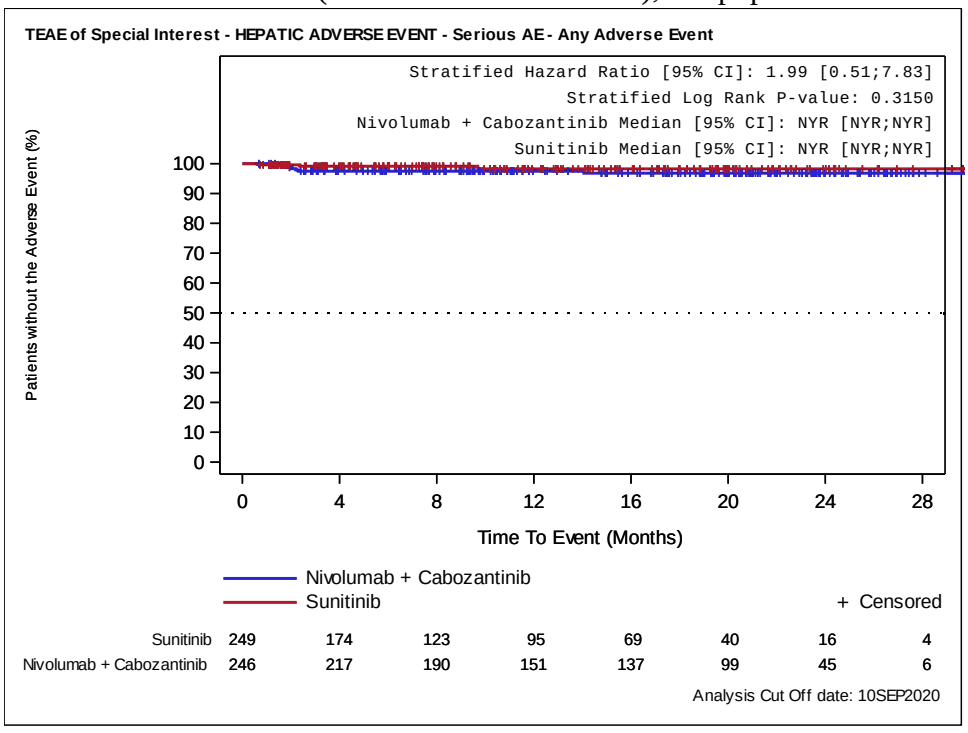


Abbildung 163: Kaplan-Meier-Plot für schwerwiegende UE von besonderem Interesse (Hepatische Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D2

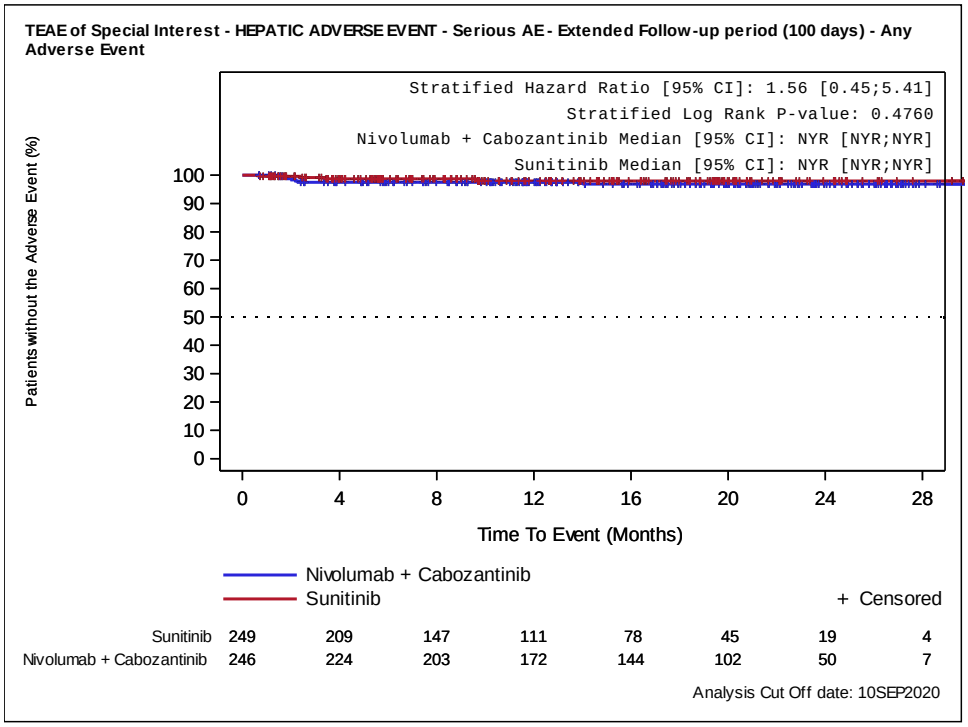


Abbildung 164: Kaplan-Meier-Plot für schwerwiegende UE von besonderem Interesse (Hepatische Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D2

Tabelle 4-36: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Überempfindlichkeits-/ Infusionsreaktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie/ Datenschnitt	Cabozantinib+Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
CheckMate 9ER (CA2099ER)								
Datenschnitt vom 10.09.2020, Sicherheits-Population								
Nachverfolgungsperiode: 30 Tage								
Gesamtpopulation								
Alle UE	320	11 (3,4)	n.e. [n.e.; n.e.]	320	6 (1,9)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,3918	1,55 [0,56; 4,26]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	320	0 (0,0)	n.e. [n.e.; n.e.]	320	2 (0,6)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,0817	<0,01 [<0,01; n.b.]
Schwerwiegende UE	320	1 (0,3)	n.e. [n.e.; n.e.]	320	2 (0,6)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,4238	0,38 [0,03; 4,43]

Studie/ Datenschnitt	Cabozantinib+Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
Subpopulation D1								
Alle UE	74	3 (4,1)	n.e. [n.e.; n.e.]	71	1 (1,4)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,3627	2,74 [0,28; 26,40]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	74	0 (0,0)	n.e. [n.e.; n.e.]	71	0 (0,0)	n.e. [n.e.; n.e.]	–	n.b. [n.b.; n.b.]
Schwerwiegende UE	74	0 (0,0)	n.e. [n.e.; n.e.]	71	0 (0,0)	n.e. [n.e.; n.e.]	–	n.b. [n.b.; n.b.]
Subpopulation D2								
Alle UE	246	8 (3,3)	n.e. [n.e.; n.e.]	249	5 (2,0)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,6408	1,31 [0,42; 4,11]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	246	0 (0,0)	n.e. [n.e.; n.e.]	249	2 (0,8)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,0817	<0,01 [<0,01; n.b.]
Schwerwiegende UE	246	1 (0,4)	n.e. [n.e.; n.e.]	249	2 (0,8)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,4238	0,38 [0,03; 4,43]
Nachverfolgungsperiode: 100 Tage								
Gesamtpopulation								
Alle UE	320	11 (3,4)	n.e. [n.e.; n.e.]	320	7 (2,2)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,4846	1,41 [0,54; 3,66]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	320	0 (0,0)	n.e. [n.e.; n.e.]	320	2 (0,6)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,149	<0,01 [<0,01; n.b.]
Schwerwiegende UE	320	1 (0,3)	n.e. [n.e.; n.e.]	320	2 (0,6)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,5536	0,49 [0,04; 5,43]
Subpopulation D1								
Alle UE	74	3 (4,1)	n.e. [n.e.; n.e.]	71	1 (1,4)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,3579	2,77 [0,29; 26,65]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	74	0 (0,0)	n.e. [n.e.; n.e.]	71	0 (0,0)	n.e. [n.e.; n.e.]	–	n.b. [n.b.; n.b.]
Schwerwiegende UE	74	0 (0,0)	n.e. [n.e.; n.e.]	71	0 (0,0)	n.e. [n.e.; n.e.]	–	n.b. [n.b.; n.b.]
Subpopulation D2								
Alle UE	246	8 (3,3)	n.e. [n.e.; n.e.]	249	6 (2,4)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,7673	1,18 [0,40; 3,44]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	246	0 (0,0)	n.e. [n.e.; n.e.]	249	2 (0,8)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,1495	<0,01 [<0,01; n.b.]

Studie/ Datenschnitt	Cabozantinib+Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
Schwerwiegende UE	246	1 (0,4)	n.e. [n.e.; n.e.]	249	2 (0,8)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,5536	0,49 [0,04; 5,43]

[1]: Median und 95 % KI wurden mittels eines unstratifizierten Produkt-Limit-Schätzer-Überlebensmodell geschätzt.

[2]: Der P-Wert basiert auf einem stratifizierten Log-Rank-Test nach IMDC-Prognose-Risiko-Score (0, 1 – 2, 3 –6), PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt) und Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für die Gesamtpopulation) bzw. nach PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt) und Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für Subpopulation D1) bzw. nach IMDC-Prognose-Risiko-Score (1 – 2, 3 –6), PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt) und Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für Subpopulation D2).

[3]: Die Hazard Ratio basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate), stratifiziert nach dem prognostischen IMDC-Risiko-Score (0, 1 – 2, 3 – 6), der PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 % versus < 1 %, unbestimmt) und der Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt), wie im IRT eingegeben (für die Gesamtpopulation) bzw. nach PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt) und Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für Subpopulation D1) bzw. nach IMDC-Prognose-Risiko-Score (1 – 2, 3 –6), PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt) und Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für Subpopulation D2) und war relativ zur Sunitinib-Gruppe mit < 1 zugunsten der Cabozantinib + Nivolumab-Gruppe.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; n.e.: nicht erreicht.; UE: Unerwünschtes Ereignis;

Die nachfolgend beschriebenen Ergebnisse zum Endpunkt Überempfindlichkeits-/ Infusionsreaktion als UE von besonderem Interesse beziehen sich auf Datenschnitt vom 10. September 2020. Die Darstellung der Analysen erfolgt in Tabelle 4-36. Generell zeigten die Auswertungen zum Datenschnitt vom 10. September 2020 ähnliche Ergebnisse wie der Datenschnitt vom 30. März 2020, was für eine hohe Robustheit der Ergebnisse spricht.

Alle Überempfindlichkeits-/ Infusionsreaktionen als UE von besonderem Interesse

Bei 11 Patienten (3,4 %) (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgung) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und 6 Patienten (1,9 %) (30 Tage Nachverfolgung) bzw. 7 Patienten (2,2 %) (100 Tage Nachverfolgung) im Sunitinib-Arm trat bis zum 10. September 2020 mindestens eine Überempfindlichkeits- oder Infusionsreaktion auf. Somit war der Anteil an Patienten mit Ereignis für die Kombinationstherapie höher. Die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten Ereignis war in beiden Armen und für beide Nachverfolgungsdauern jeweils n.e. [n.e.; n.e.] Monate. Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich im Cabozantinib +Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine Erhöhung des Risikos für das Auftreten einer Überempfindlichkeits- oder Infusionsreaktion um 55 % (HR [95%-KI]: 1,55 [0,56; 4,26]) bei einer Nachverfolgung um 30 Tage und um 41 % (HR [95%-KI]: 1,41 [0,54; 3,66]) bei einer Nachverfolgung um 100 Tage. Abbildung 165 und Abbildung 166 stellt die Kaplan-Meier-

Kurven für die Zeit bis zur ersten Überempfindlichkeits- oder Infusionsreaktion für den Datenschnitt vom 10.09.2020 für beide Nachbeobachtungsdauern dar.

Die Ergebnisse in den beiden Subpopulationen D1 und D2 sind gleichgerichtet.

In Subpopulation D1 trat bis zum 10. September 2020 bei 3 Patienten (4,1 %) (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgung) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und 1 Patienten (1,4 %) (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgung) im Sunitinib-Arm mindestens eine Überempfindlichkeits- oder Infusionsreaktion auf. Somit war der Anteil an Patienten mit Ereignis für die Kombinationstherapie höher. Die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten Ereignis war in beiden Armen und für beide Nachverfolgungsdauern jeweils n.e. [n.e.; n.e.] Monate. Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich im Cabozantinib +Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine Erhöhung des Risikos für das Auftreten einer Überempfindlichkeits- oder Infusionsreaktion (HR [95%-KI]: 2,74 [0,28; 26,40] bei einer Nachverfolgung um 30 Tage und 2,77 [0,29; 26,65] bei einer Nachverfolgung um 100 Tage). Abbildung 167 und Abbildung 168 stellt die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur ersten Überempfindlichkeits- oder Infusionsreaktion für den Datenschnitt vom 10.09.2020 für beide Nachbeobachtungsdauern dar.

In Subpopulation D2 trat bis zum 10. September 2020 bei 8 Patienten (3,3 %) (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgung) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und 5 Patienten (2,0 %) (30 Tage Nachverfolgung) bzw. 6 Patienten (2,4 %) (100 Tage Nachverfolgung) im Sunitinib-Arm mindestens eine Überempfindlichkeits- oder Infusionsreaktion auf. Somit war der Anteil an Patienten mit Ereignis für die Kombinationstherapie höher. Die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten Ereignis war in beiden Armen und für beide Nachverfolgungsdauern jeweils n.e. [n.e.; n.e.] Monate. Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich im Cabozantinib +Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine Erhöhung des Risikos für das Auftreten einer Überempfindlichkeits- oder Infusionsreaktion um 31 % (HR [95%-KI]: 1,31 [0,42; 4,11]) bei einer Nachverfolgung um 30 Tage und um 18 % (HR [95%-KI]: 1,18 [0,40; 3,44]) bei einer Nachverfolgung um 100 Tage. Abbildung 169 und Abbildung 170 stellt die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur ersten Überempfindlichkeits- oder Infusionsreaktion für den Datenschnitt vom 10.09.2020 für beide Nachbeobachtungsdauern dar.

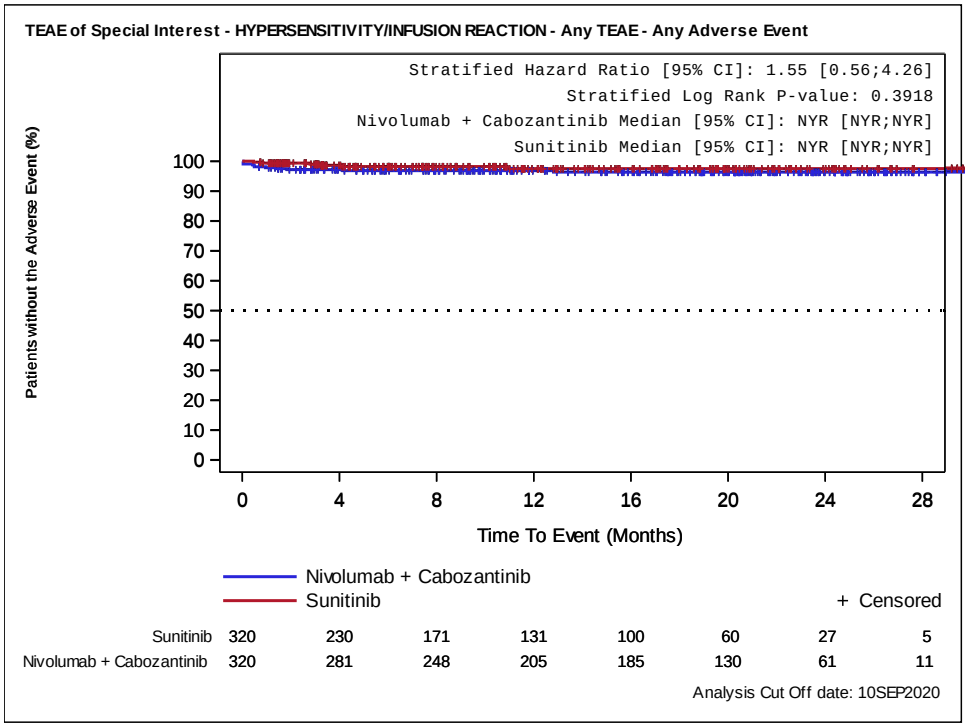


Abbildung 165: Kaplan-Meier-Plot für alle UE von besonderem Interesse (Überempfindlichkeits-/ Infusionsreaktion) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Gesamtpopulation

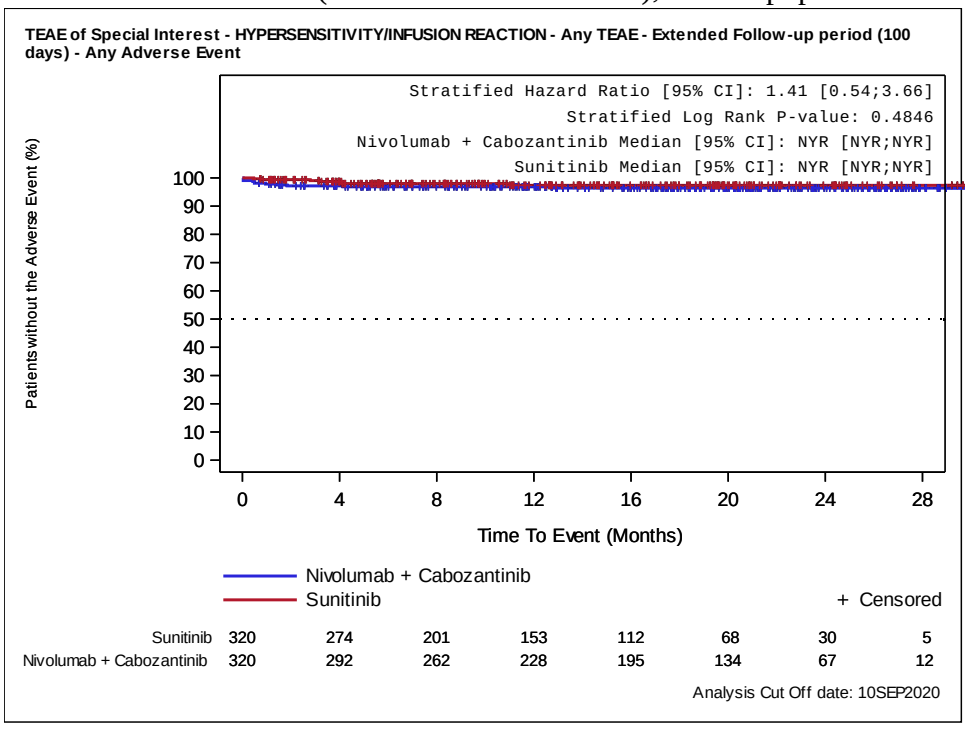


Abbildung 166: Kaplan-Meier-Plot für alle UE von besonderem Interesse (Überempfindlichkeits-/ Infusionsreaktion) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Gesamtpopulation

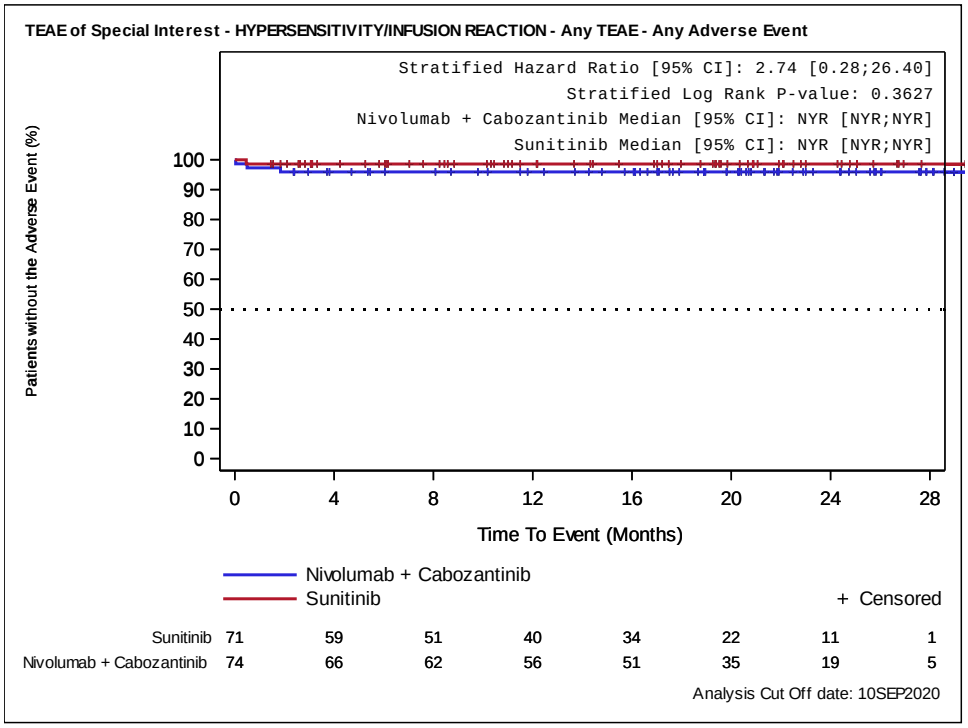


Abbildung 167: Kaplan-Meier-Plot für alle UE von besonderem Interesse (Überempfindlichkeits-/ Infusionsreaktion) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D1

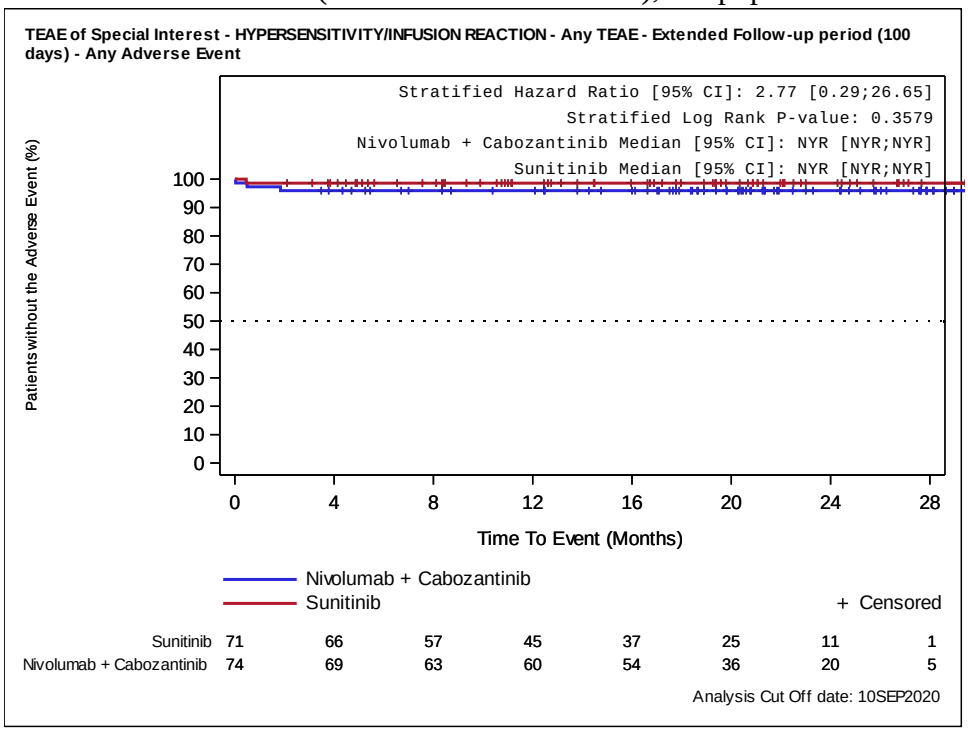


Abbildung 168: Kaplan-Meier-Plot für alle UE von besonderem Interesse (Überempfindlichkeits-/ Infusionsreaktion) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D1

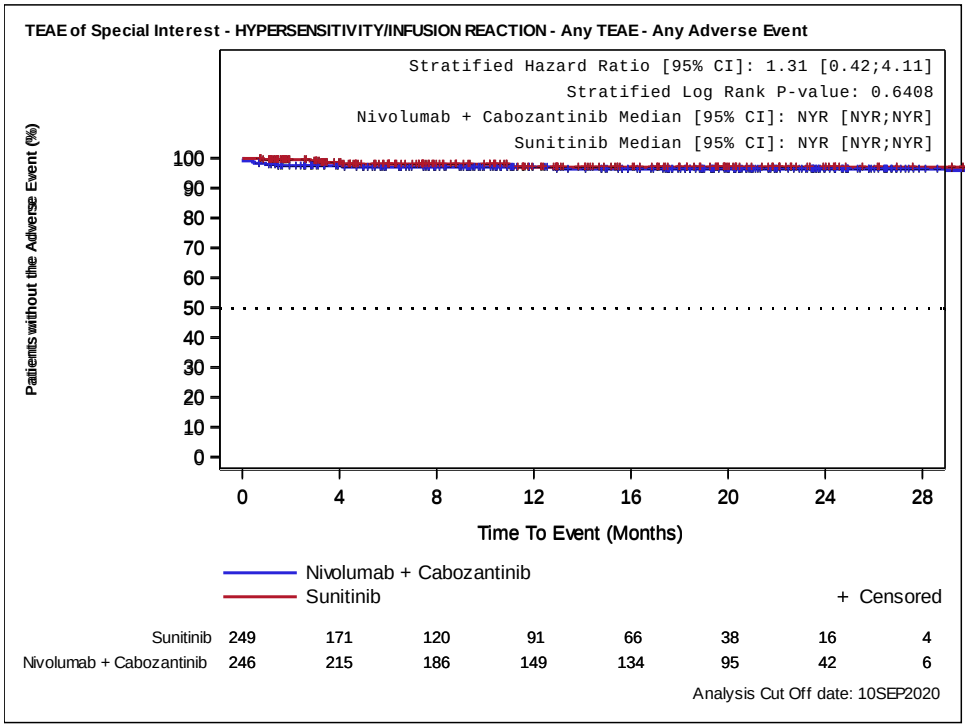


Abbildung 169: Kaplan-Meier-Plot für alle UE von besonderem Interesse (Überempfindlichkeits-/ Infusionsreaktion) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D2

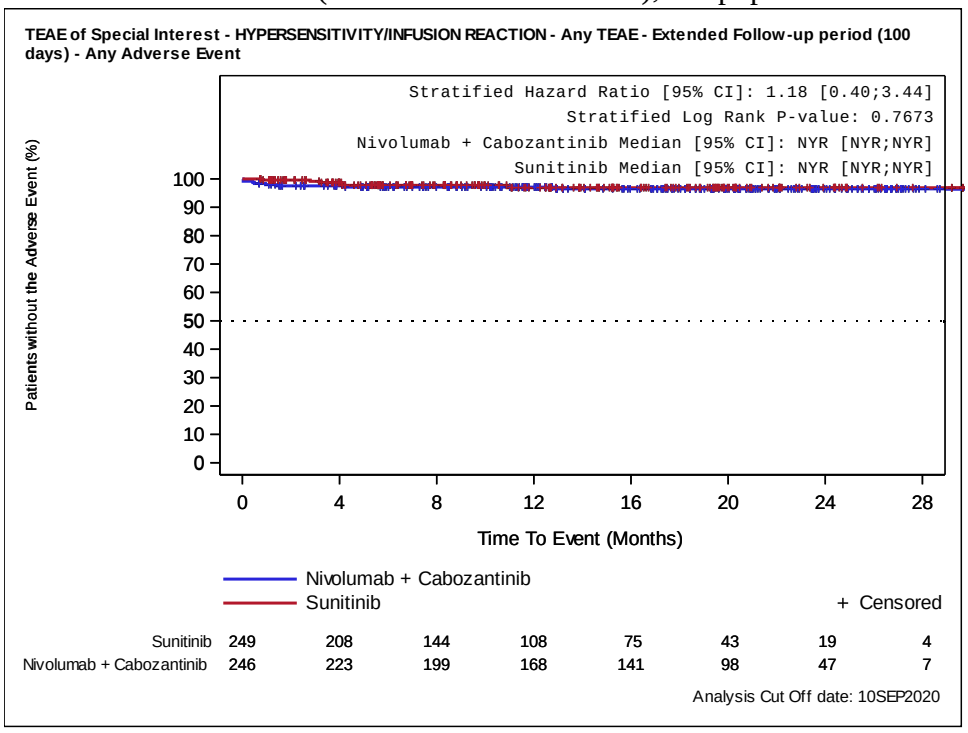


Abbildung 170: Kaplan-Meier-Plot für alle UE von besonderem Interesse (Überempfindlichkeits-/ Infusionsreaktion) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D2

Schwere Überempfindlichkeits-/ Infusionsreaktionen (CTCAE-Grad ≥ 3) als UE von besonderem Interesse

Bei 0 Patienten (0 %) (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgung im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und 2 Patienten (0,6 %) (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgung) im Sunitinib-Arm trat bis zum 10. September 2020 mindestens eine schwere Überempfindlichkeits- oder Infusionsreaktionen (CTCAE-Grad ≥ 3) auf. Somit war der Anteil an Patienten mit Ereignis für die Kombinationstherapie geringer. Die mediane Zeit [95%-KI] bis zur ersten schweren Überempfindlichkeits- oder Infusionsreaktionen (CTCAE-Grad ≥ 3) war in beiden Armen und für beide Nachverfolgungsdauern jeweils n.e. [n.e.; n.e.] Monate. Unter Berücksichtigung der geringen Ereignisraten ergab sich somit im Cabozantinib +Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine Verringerung des Risikos für das Auftreten einer schweren Überempfindlichkeits- oder Infusionsreaktionen (CTCAE-Grad ≥ 3) (HR [95%-KI]: <0,01 [<0,01; n.b.] bei einer Nachverfolgung um 30 Tage bzw. 100 Tage). Abbildung 171 und Abbildung 172 stellt die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur ersten schweren Überempfindlichkeits- oder Infusionsreaktionen (CTCAE-Grad ≥ 3) für den Datenschnitt vom 10.09.2020 für beide Nachbeobachtungsdauern dar.

Die Ergebnisse in beiden Subpopulationen sind vergleichbar.

In Subpopulation D1 trat bis zum 10. September 2020 bei 0 (0 %) (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgung) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm oder im Sunitinib-Arm mindestens eine schwere Überempfindlichkeits- oder Infusionsreaktionen (CTCAE-Grad ≥ 3) auf. Abbildung 173 und Abbildung 174 stellt die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur ersten schweren Überempfindlichkeits- oder Infusionsreaktionen (CTCAE-Grad ≥ 3) für den Datenschnitt vom 10.09.2020 für beide Nachbeobachtungsdauern dar.

In Subpopulation D2 trat bis zum 10. September 2020 bei 0 Patienten (0 %) (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgung im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und 2 Patienten (0,8 %) (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgung) im Sunitinib-Arm mindestens eine schwere Überempfindlichkeits- oder Infusionsreaktionen (CTCAE-Grad ≥ 3) auf. Somit war der Anteil an Patienten mit Ereignis für die Kombinationstherapie geringer. Die mediane Zeit [95%-KI] bis zur ersten schweren Überempfindlichkeits- oder Infusionsreaktionen (CTCAE-Grad ≥ 3) war in beiden Armen und für beide Nachverfolgungsdauern jeweils n.e. [n.e.; n.e.] Monate. Unter Berücksichtigung der geringen Ereignisraten ergab sich somit im Cabozantinib +Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine Verringerung des Risikos für das Auftreten einer schweren Überempfindlichkeits- oder Infusionsreaktionen (CTCAE-Grad ≥ 3) (HR [95%-KI]: <0,01 [<0,01; n.b.] bei einer Nachverfolgung um 30 Tage bzw. 100 Tage). Abbildung 175 und Abbildung 176 stellt die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur ersten schweren Überempfindlichkeits- oder Infusionsreaktionen (CTCAE-Grad ≥ 3) für den Datenschnitt vom 10.09.2020 für beide Nachbeobachtungsdauern dar.

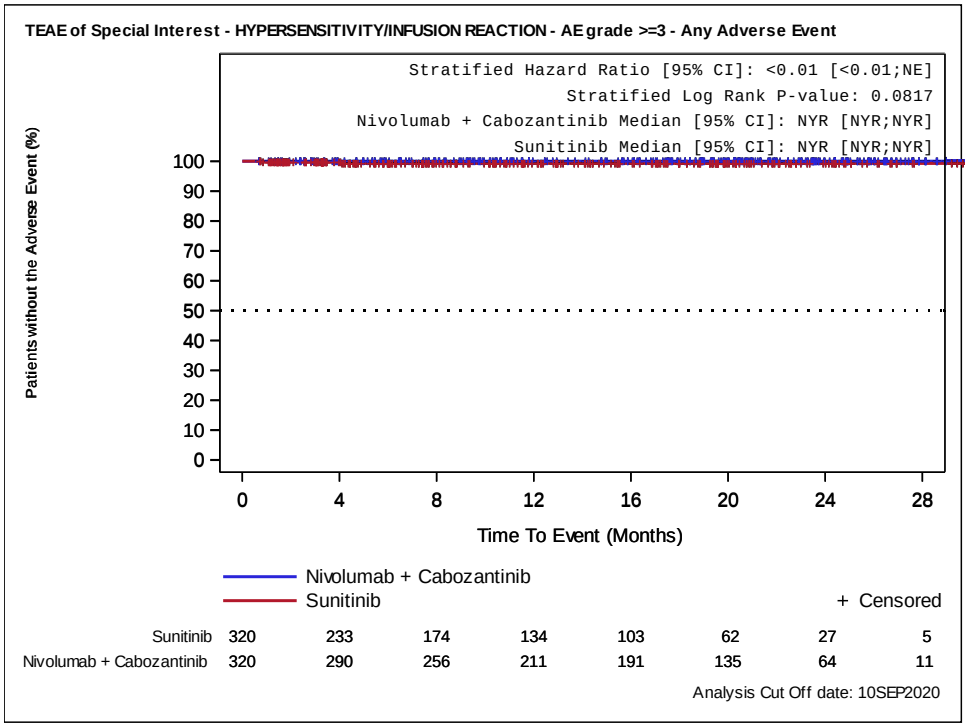


Abbildung 171: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) von besonderem Interesse (Überempfindlichkeits-/ Infusionsreaktion) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Gesamtpopulation

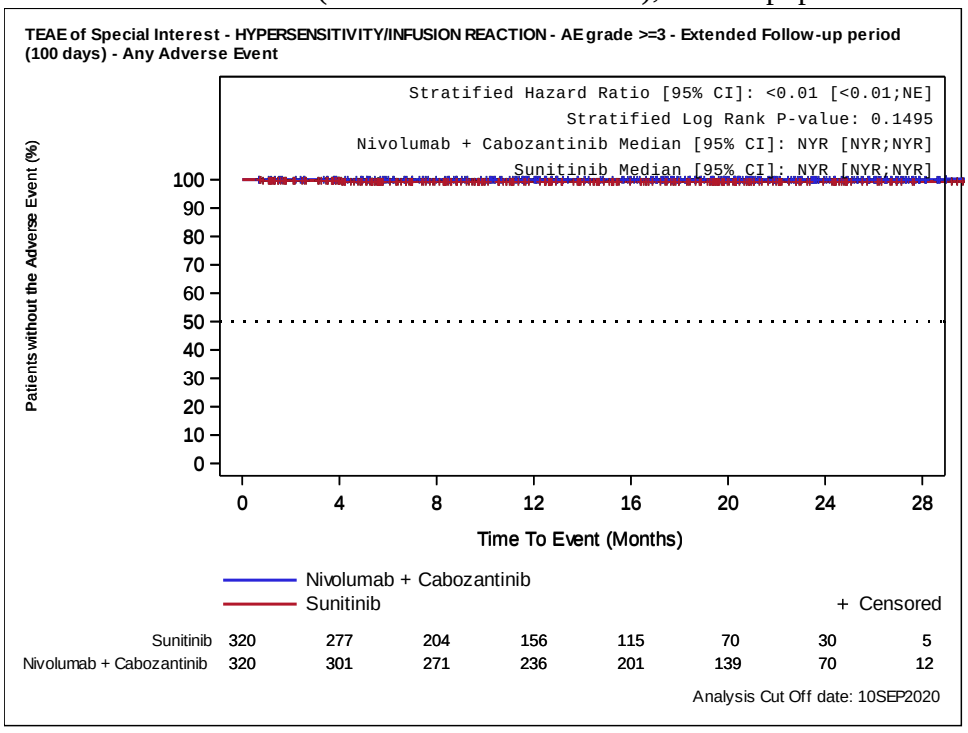


Abbildung 172: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) von besonderem Interesse (Überempfindlichkeits-/ Infusionsreaktion) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Gesamtpopulation

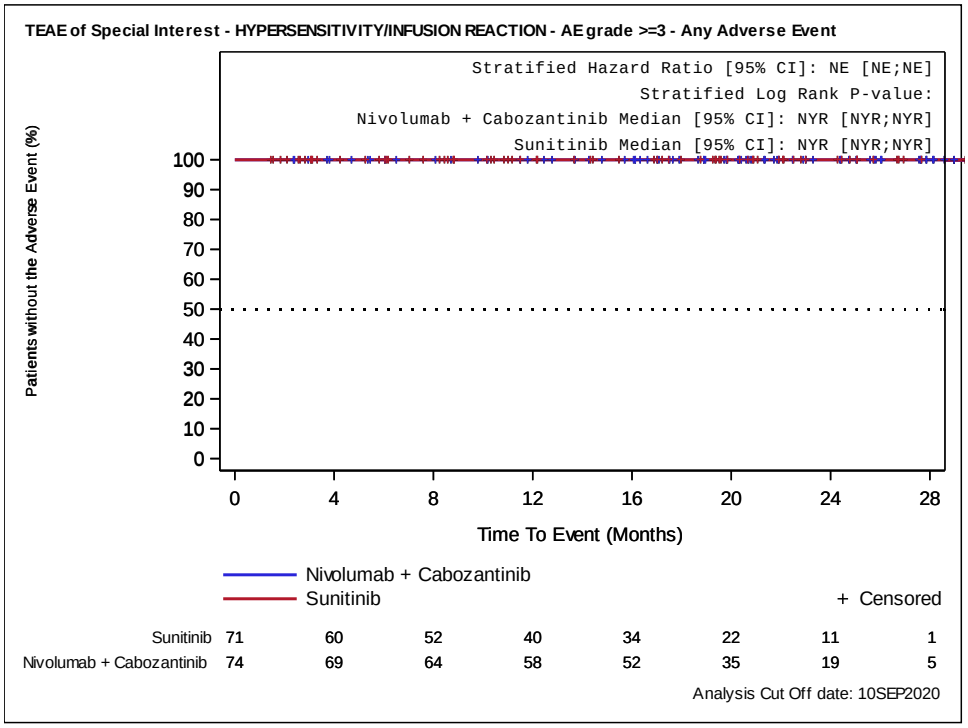


Abbildung 173: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) von besonderem Interesse (Überempfindlichkeits-/ Infusionsreaktion) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D1

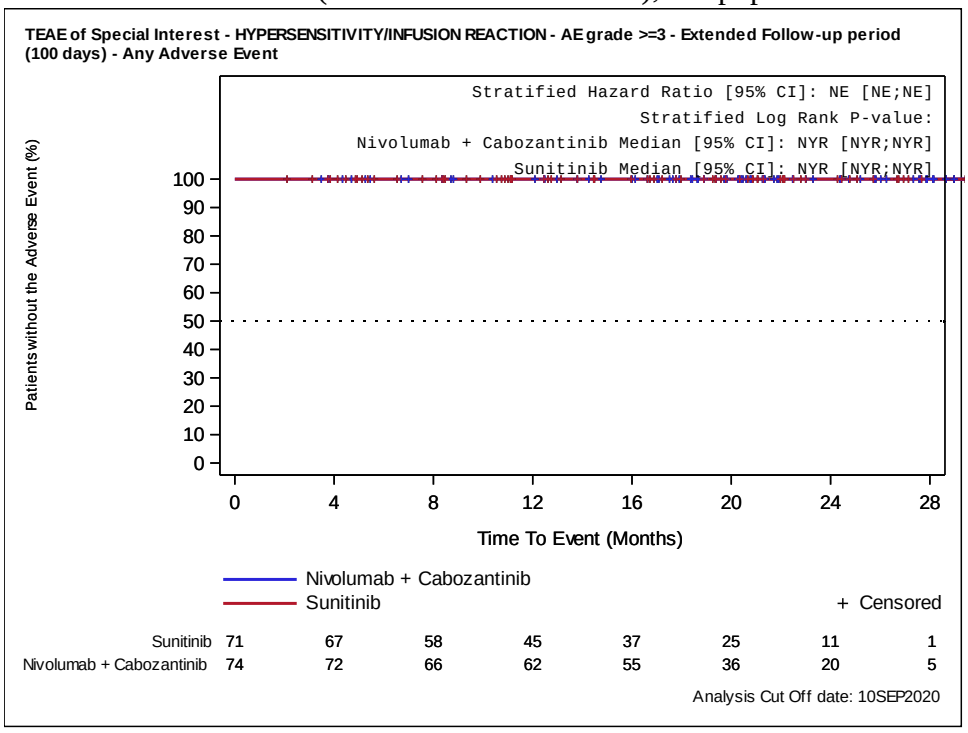


Abbildung 174: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) von besonderem Interesse (Überempfindlichkeits-/ Infusionsreaktion) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D1

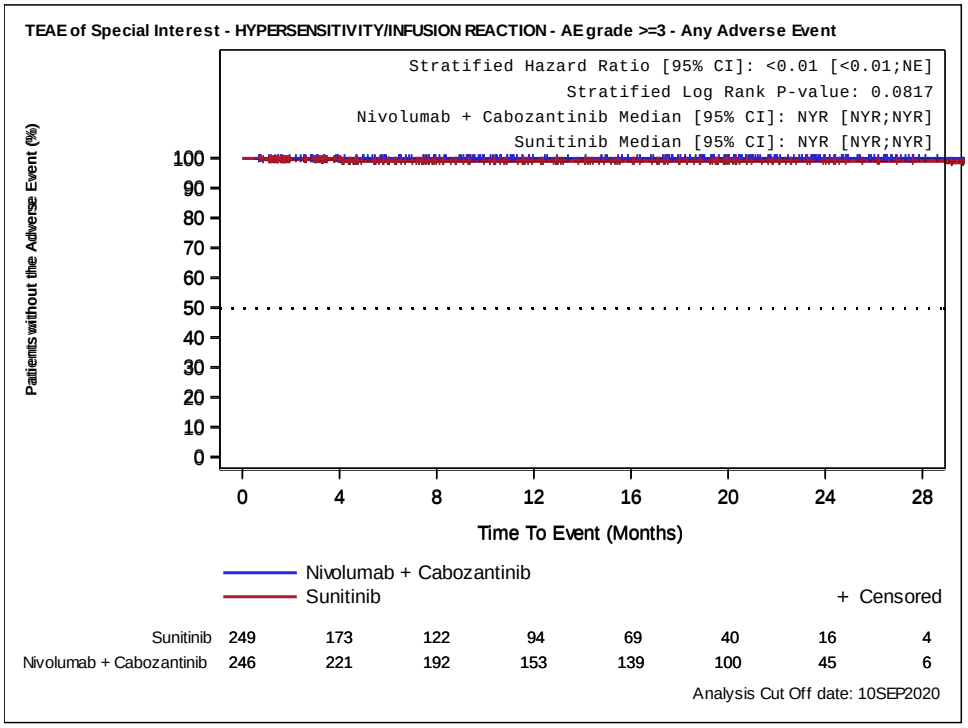


Abbildung 175: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) von besonderem Interesse (Überempfindlichkeits-/ Infusionsreaktion) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D2

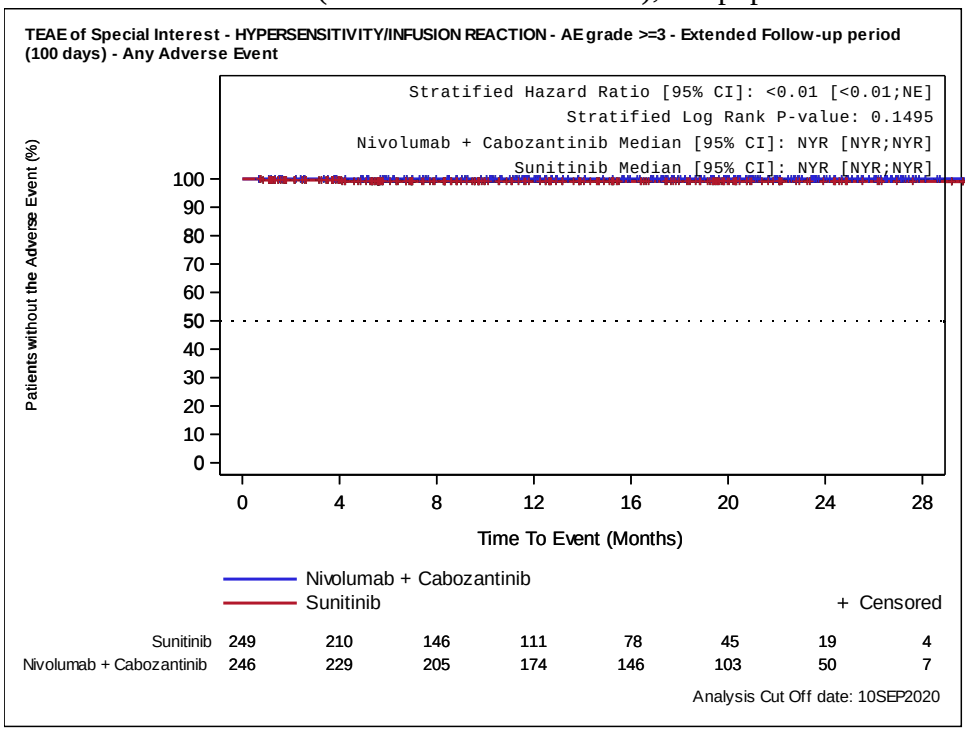


Abbildung 176: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) von besonderem Interesse (Überempfindlichkeits-/ Infusionsreaktion) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D2

Schwerwiegende Überempfindlichkeits-/ Infusionsreaktionen (CTCAE-Grad ≥ 3) als UE von besonderem Interesse

Bei 1 Patienten (0,3 %) (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgung) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und 2 Patienten (0,6 %) (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgung) im Sunitinib-Arm mindestens eine schwerwiegende Überempfindlichkeits- oder Infusionsreaktionen auf. Somit war der Anteil an Patienten mit Ereignis für die Kombinationstherapie geringer. Die mediane Zeit [95%-KI] bis zur ersten schwerwiegenden Überempfindlichkeits- oder Infusionsreaktionen war in beiden Armen und für beide Nachverfolgungsdauern jeweils n.e. [n.e.; n.e.] Monate. Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich im Cabozantinib + Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine Reduktion des Risikos für das Auftreten einer schwerwiegenden Überempfindlichkeits- oder Infusionsreaktionen um 62 % (HR [95%-KI]: 0,38 [0,03; 4,43]) bei einer Nachverfolgung um 30 Tage und um 51 % (HR [95%-KI]: 0,49 [0,04; 5,43]) bei einer Nachverfolgung um 100 Tage. Abbildung 177 und Abbildung 178 stellt die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur ersten schwerwiegenden Überempfindlichkeits- oder Infusionsreaktionen für den Datenschnitt vom 10.09.2020 für beide Nachbeobachtungsdauern dar.

Die Ergebnisse in den beiden Subpopulationen sind vergleichbar.

In Subpopulation D1 trat bis zum 10. September 2020 bei 0 Patienten (0 %) (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgung) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm oder im Sunitinib-Arm mindestens eine schwerwiegende Überempfindlichkeits- oder Infusionsreaktionen auf. Somit war der Anteil an Patienten mit Ereignis für die Kombinationstherapie vergleichbar. Abbildung 179 und Abbildung 180 stellt die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur ersten schwerwiegenden Überempfindlichkeits- oder Infusionsreaktionen für den Datenschnitt vom 10.09.2020 für beide Nachbeobachtungsdauern dar.

In Subpopulation D2 trat bis zum 10. September 2020 bei 1 Patienten (0,4 %) (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgung) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und 2 Patienten (0,8 %) (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgung) im Sunitinib-Arm mindestens eine schwerwiegende Überempfindlichkeits- oder Infusionsreaktionen auf. Somit war der Anteil an Patienten mit Ereignis für die Kombinationstherapie geringer. Die mediane Zeit [95%-KI] bis zur ersten schwerwiegenden Überempfindlichkeits- oder Infusionsreaktionen war in beiden Armen und für beide Nachverfolgungsdauern jeweils n.e. [n.e.; n.e.] Monate. Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich im Cabozantinib + Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine Reduktion des Risikos für das Auftreten einer schwerwiegenden Überempfindlichkeits- oder Infusionsreaktionen um 62 % (HR [95%-KI]: 0,38 [0,03; 4,43]) bei einer Nachverfolgung um 30 Tage und um 51 % (HR [95%-KI]: 0,49 [0,04; 5,43]) bei einer Nachverfolgung um 100 Tage. Abbildung 181 und Abbildung 182 stellt die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur ersten schwerwiegenden Überempfindlichkeits- oder Infusionsreaktionen für den Datenschnitt vom 10.09.2020 für beide Nachbeobachtungsdauern dar.

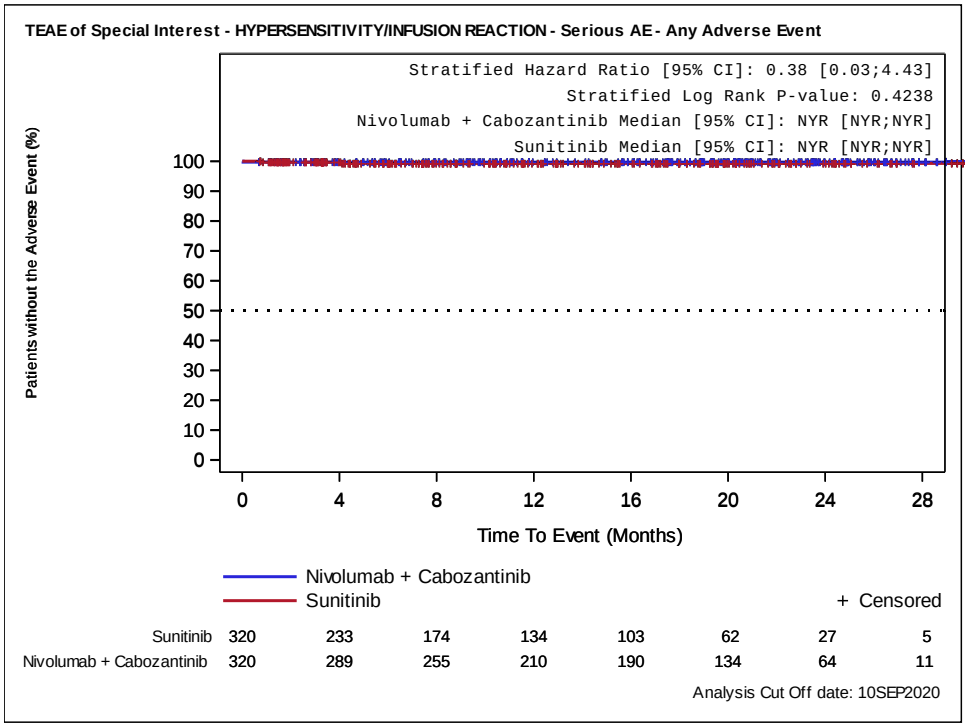


Abbildung 177: Kaplan-Meier-Plot für schwerwiegende UE von besonderem Interesse (Überempfindlichkeits-/ Infusionsreaktion) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Gesamtpopulation

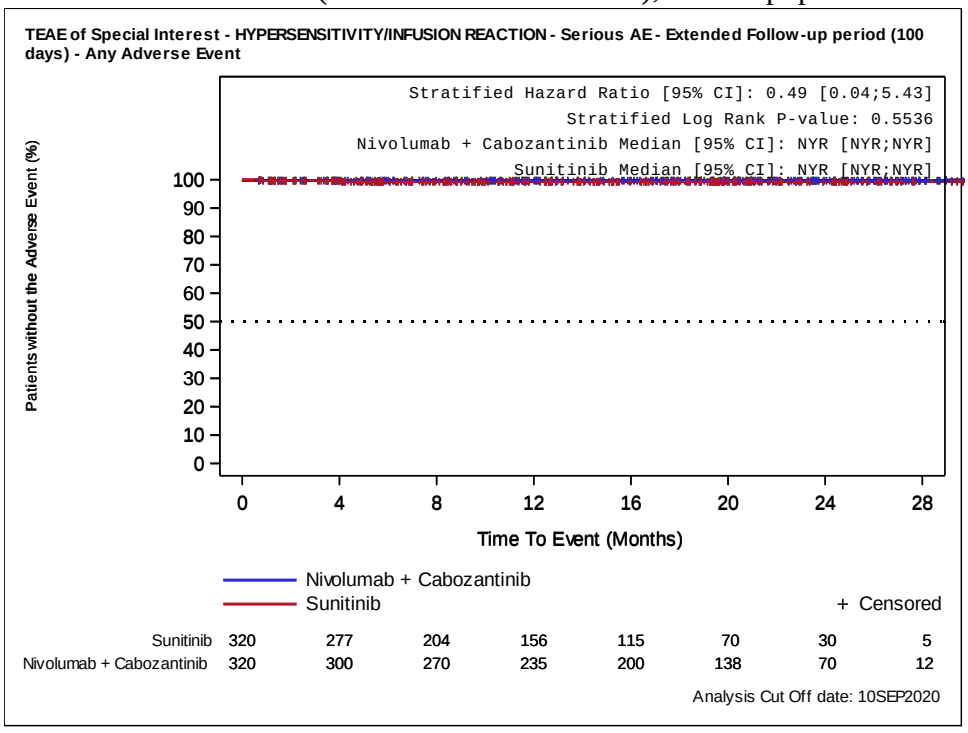


Abbildung 178: Kaplan-Meier-Plot für schwerwiegende UE von besonderem Interesse (Überempfindlichkeits-/ Infusionsreaktion) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Gesamtpopulation

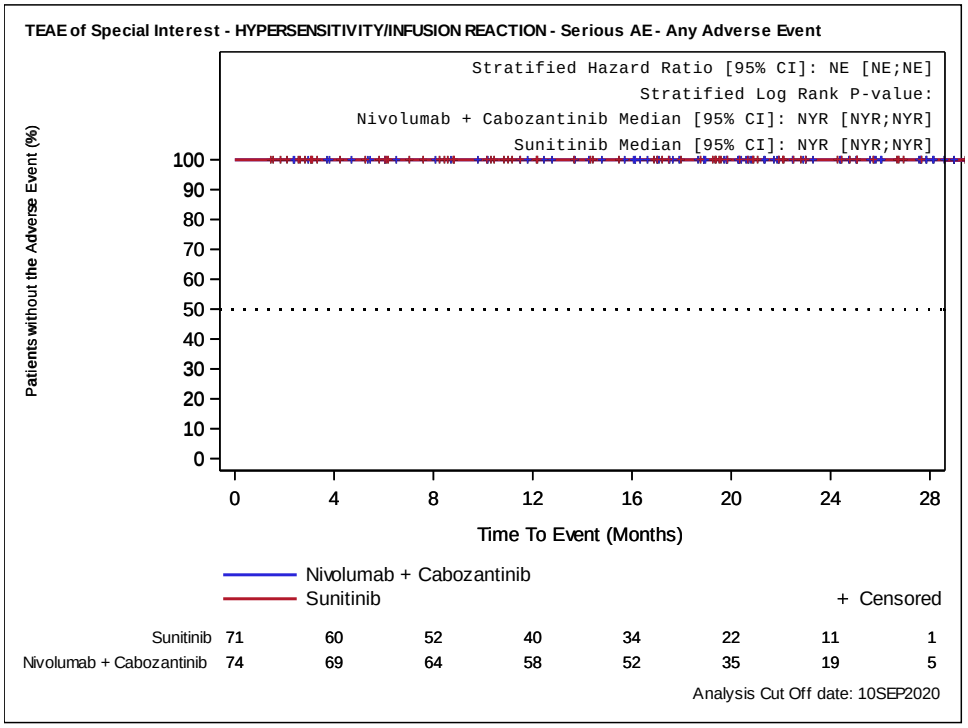


Abbildung 179: Kaplan-Meier-Plot für schwerwiegende UE von besonderem Interesse (Überempfindlichkeits-/ Infusionsreaktion) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D1

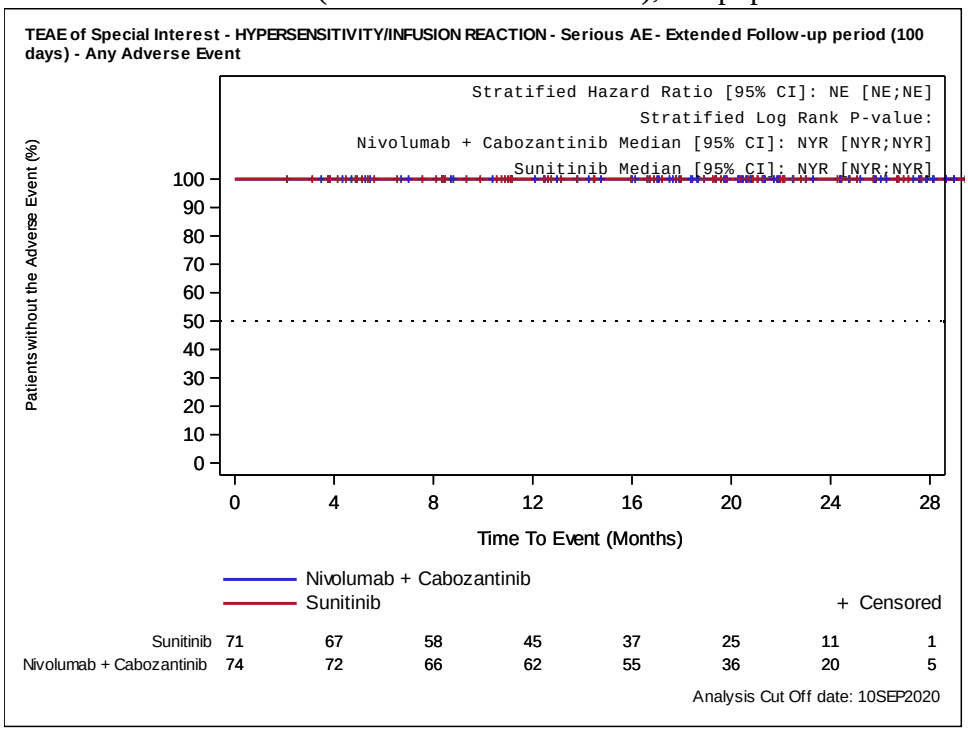


Abbildung 180: Kaplan-Meier-Plot für schwerwiegende UE von besonderem Interesse (Überempfindlichkeits-/ Infusionsreaktion) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D1

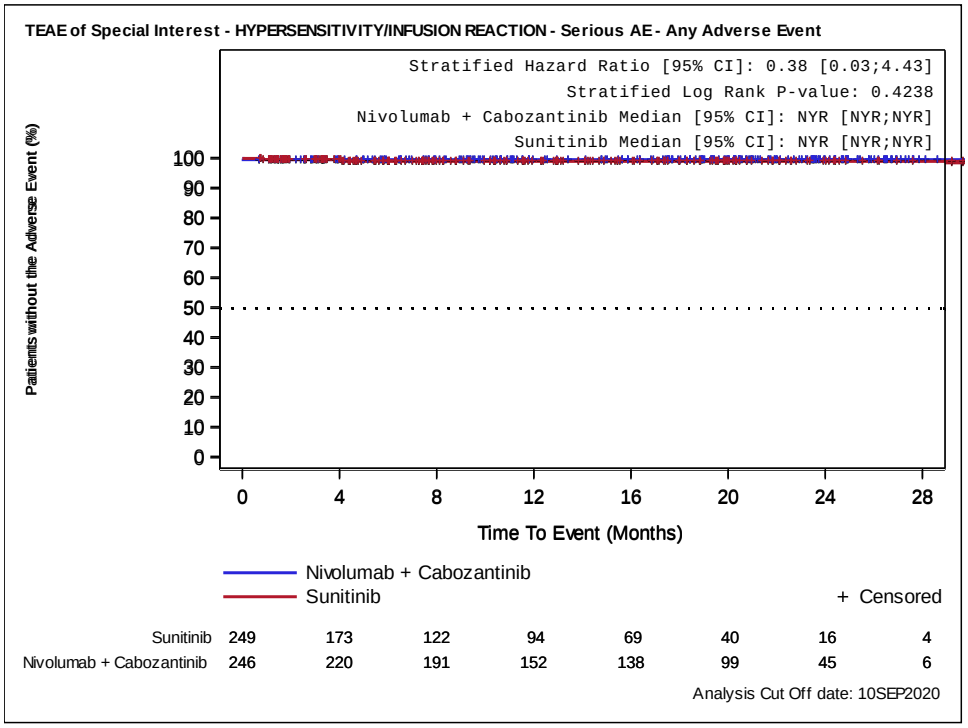


Abbildung 181: Kaplan-Meier-Plot für schwerwiegende UE von besonderem Interesse (Überempfindlichkeits-/ Infusionsreaktion) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D2

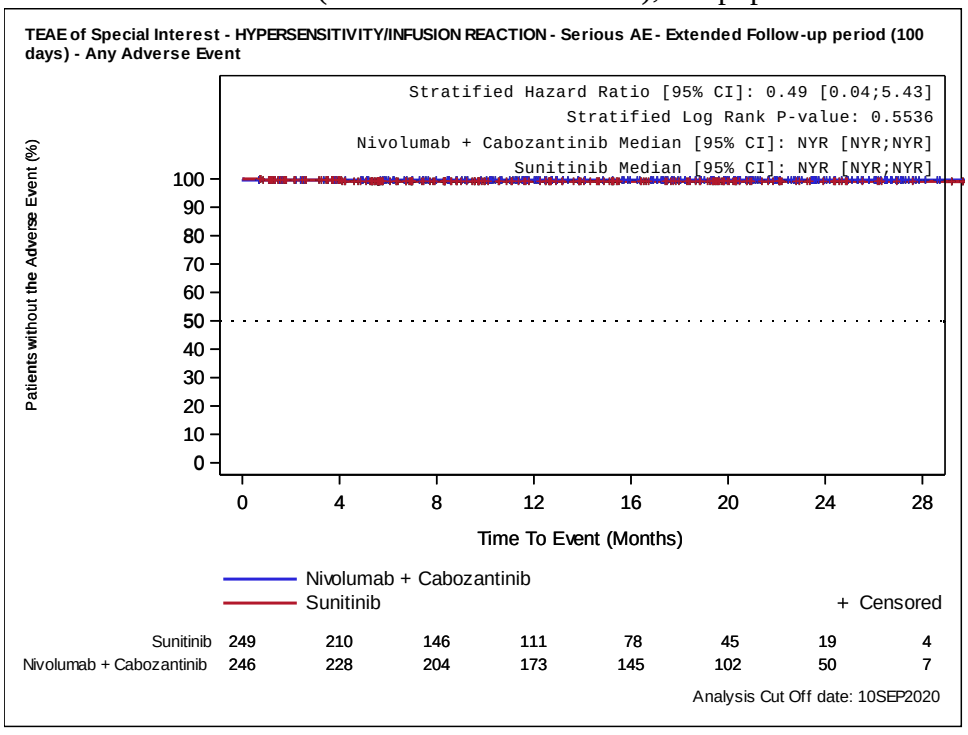


Abbildung 182: Kaplan-Meier-Plot für schwerwiegende UE von besonderem Interesse (Überempfindlichkeits-/ Infusionsreaktion) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D2

Tabelle 4-37: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Pulmonale Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie/ Datenschnitt	Cabozantinib+Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
CheckMate 9ER (CA2099ER)								
Datenschnitt vom 10.09.2020, Sicherheits-Population								
Nachverfolgungsperiode: 30 Tage								
Gesamtpopulation								
Alle UE	320	18 (5,6)	n.e. [n.e.; n.e.]	320	2 (0,6)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,0019	7,25 [1,68; 31,33]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	320	5 (1,6)	n.e. [n.e.; n.e.]	320	2 (0,6)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,3946	2,02 [0,39; 10,48]
Schwerwiegende UE	320	9 (2,8)	n.e. [n.e.; n.e.]	320	2 (0,6)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,0759	3,67 [0,79; 17,07]
Subpopulation D1								
Alle UE	74	2 (2,7)	n.e. [n.e.; n.e.]	71	0 (0,0)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,2733	>99,99 [<0,01; n.b.]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	74	1 (1,4)	n.e. [n.e.; n.e.]	71	0 (0,0)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,3865	>99,99 [<0,01; n.b.]
Schwerwiegende UE	74	2 (2,7)	n.e. [n.e.; n.e.]	71	0 (0,0)	n.e. [n.e.; n.e.]	0.2457	>99,99 [<0,01; n.b.]
Subpopulation D2								
Alle UE	246	16 (6,5)	n.e. [n.e.; n.e.]	249	2 (0,8)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,0037	6,63 [1,52; 28,91]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	246	4 (1,6)	n.e. [n.e.; n.e.]	249	2 (0,8)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,5717	1,63 [0,30; 8,99]
Schwerwiegende UE	246	7 (2,8)	n.e. [n.e.; n.e.]	249	2 (0,8)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,1564	2,97 [0,61; 14,35]
Nachverfolgungsperiode: 100 Tage								
Gesamtpopulation								
Alle UE	320	18 (5,6)	n.e. [n.e.; n.e.]	320	3 (0,9)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,0032	5,20 [1,53; 17,69]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	320	5 (1,6)	n.e. [n.e.; n.e.]	320	2 (0,6)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,3769	2,06 [0,40; 10,65]
Schwerwiegende UE	320	9 (2,8)	n.e. [n.e.; n.e.]	320	3 (0,9)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,1615	2,47 [0,67; 9,15]

Studie/ Datenschnitt	Cabozantinib+Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
Subpopulation D1								
Alle UE	74	2 (2,7)	n.e. [n.e.; n.e.]	71	0 (0,0)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,2375	>99,99 [<0,01; n.b.]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	74	1 (1,4)	n.e. [n.e.; n.e.]	71	0 (0,0)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,3865	>99,99 [<0,01; n.b.]
Schwerwiegende UE	74	2 (2,7)	n.e. [n.e.; n.e.]	71	0 (0,0)	n.e. [n.e.; n.e.]	0.2457	>99,99 [<0,01; n.b.]
Subpopulation D2								
Alle UE	246	16 (6,5)	n.e. [n.e.; n.e.]	249	3 (1,2)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,0066	4,72 [1,37; 16,23]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	246	4 (1,6)	n.e. [n.e.; n.e.]	249	2 (0,8)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,5472	1,68 [0,31; 9,17]
Schwerwiegende UE	246	7 (2,8)	n.e. [n.e.; n.e.]	249	3 (1,2)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,3083	1,99 [0,51; 7,73]

[1]: Median und 95 % KI wurden mittels eines unstratifizierten Produkt-Limit-Schätzer-Überlebensmodell geschätzt.

[2]: Der P-Wert basiert auf einem stratifizierten Log-Rank-Test nach IMDC-Prognose-Risiko-Score (0, 1 – 2, 3 –6), PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt) und Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für die Gesamtpopulation) bzw. nach PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt) und Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für Subpopulation D1) bzw. nach IMDC-Prognose-Risiko-Score (1 – 2, 3 –6), PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt) und Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für Subpopulation D2).

[3]: Die Hazard Ratio basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate), stratifiziert nach dem prognostischen IMDC-Risiko-Score (0, 1 – 2, 3 – 6), der PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 % versus < 1 %, unbestimmt) und der Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt), wie im IRT eingegeben (für die Gesamtpopulation) bzw. nach PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt) und Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für Subpopulation D1) bzw. nach IMDC-Prognose-Risiko-Score (1 – 2, 3 –6), PD-L1-Tumor-expression (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt) und Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für Subpopulation D2) und war relativ zur Sunitinib-Gruppe mit < 1 zugunsten der Cabozantinib + Nivolumab-Gruppe.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; n.e.: nicht erreicht.; UE: Unerwünschtes Ereignis;

Die nachfolgend beschriebenen Ergebnisse zum Endpunkt pulmonale UE von besonderem Interesse beziehen sich auf Datenschnitt vom 10. September 2020. Die Darstellung der Analysen erfolgt in Tabelle 4-37. Generell zeigten die Auswertungen zum Datenschnitt vom 10. September 2020 ähnliche Ergebnisse wie der Datenschnitt vom 30. März 2020, was für eine hohe Robustheit der Ergebnisse spricht.

Alle pulmonalen UE von besonderem Interesse

Bei 18 Patienten (5,6 %) (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgung) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und 2 Patienten (0,6 %) (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgung) im Sunitinib-Arm trat bis zum 10. September 2020 mindestens ein pulmonales UE auf. Somit war der Anteil an Patienten mit Ereignis für die Kombinationstherapie höher. Die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten pulmonalen UE war in beiden Armen und für beide Nachverfolgungsdauern jeweils n.e. [n.e.; n.e.] Monate. Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich im Cabozantinib +Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine signifikante Erhöhung des Risikos für das Auftreten eines pulmonalen UE (HR [95%-KI]: 7,25 [1,68; 31,33] bei einer Nachverfolgung um 30 Tage und 5,20 [1,53; 17,69] bei einer Nachverfolgung um 100 Tage). Abbildung 183 und Abbildung 184 stellt die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum ersten pulmonalen UE für den Datenschnitt vom 10.09.2020 für beide Nachbeobachtungsdauern dar.

Die Ergebnisse in den beiden Subpopulationen D1 und D2 sind gleichgerichtet.

In Subpopulation D1 trat bis zum 10. September 2020 bei 2 Patienten (2,7 %) (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgung) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und 0 Patienten (0 %) (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgung) im Sunitinib-Arm mindestens ein pulmonales UE auf. Somit war der Anteil an Patienten mit Ereignis für die Kombinationstherapie höher. Die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten pulmonalen UE war in beiden Armen und für beide Nachverfolgungsdauern jeweils n.e. [n.e.; n.e.] Monate. Unter Berücksichtigung der geringen Ereignisraten ergab sich somit im Cabozantinib +Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine Erhöhung des Risikos für das Auftreten eines pulmonalen UE (HR [95%-KI]: >99,99[<0,01; n.b.] bei einer Nachverfolgung um 30 Tage bzw. 100 Tage). Abbildung 185 und Abbildung 186 stellt die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum ersten pulmonalen UE für den Datenschnitt vom 10.09.2020 für beide Nachbeobachtungsdauern dar.

In Subpopulation D2 trat bis zum 10. September 2020 bei 16 Patienten (6,5 %) (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgung) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und 2 Patienten (0,8 %) (30 Tage Nachverfolgung) bzw. 3 Patienten (1,2 %) (100 Tage Nachverfolgung) im Sunitinib-Arm mindestens ein pulmonales UE auf. Somit war der Anteil an Patienten mit Ereignis für die Kombinationstherapie höher. Die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten pulmonalen UE war in beiden Armen und für beide Nachverfolgungsdauern jeweils n.e. [n.e.; n.e.] Monate. Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich im Cabozantinib +Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine signifikante Erhöhung des Risikos für das Auftreten eines pulmonalen UE (HR [95%-KI]: 6,63 [1,52; 28,91] bei einer Nachverfolgung um 30 Tage und HR [95%-KI]: 4,72 [1,37; 16,23] bei einer Nachverfolgung um 100 Tage). Abbildung 187 und Abbildung 188 stellt die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum ersten pulmonalen UE für den Datenschnitt vom 10.09.2020 für beide Nachbeobachtungsdauern dar.

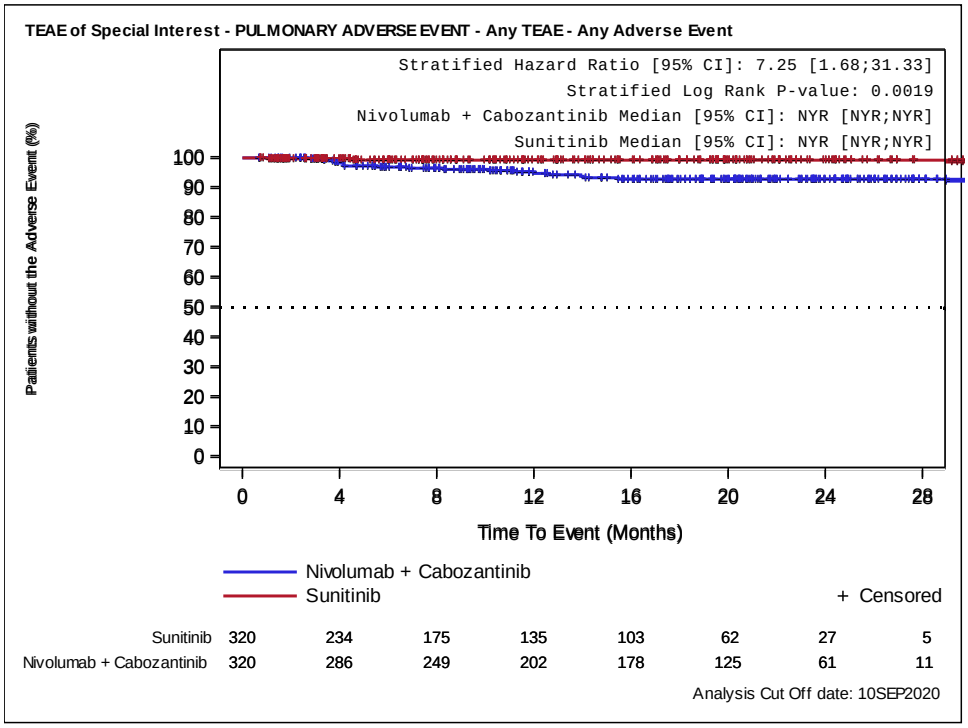


Abbildung 183: Kaplan-Meier-Plot für alle UE von besonderem Interesse (Pulmonale Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Gesamtpopulation

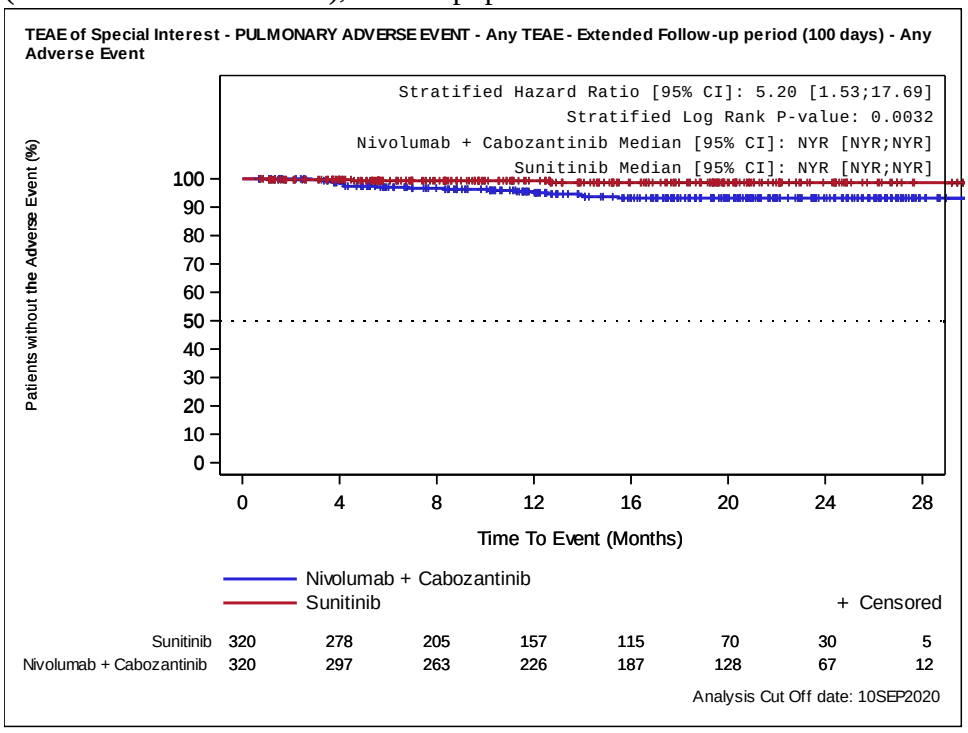


Abbildung 184: Kaplan-Meier-Plot für alle UE von besonderem Interesse (Pulmonale Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Gesamtpopulation

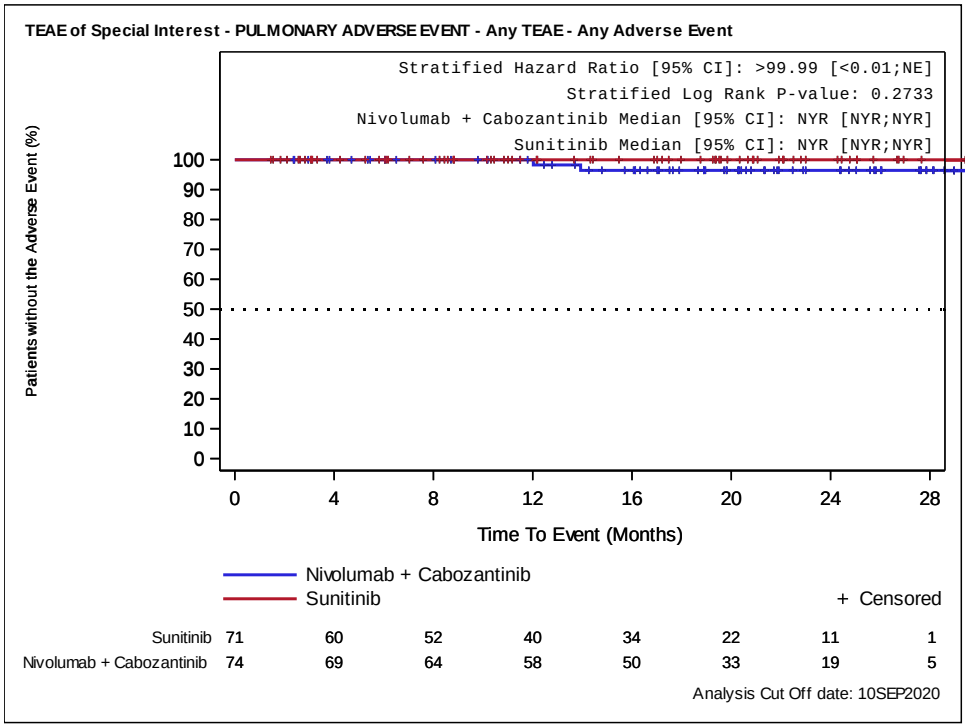


Abbildung 185: Kaplan-Meier-Plot für alle UE von besonderem Interesse (Pulmonale Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D1

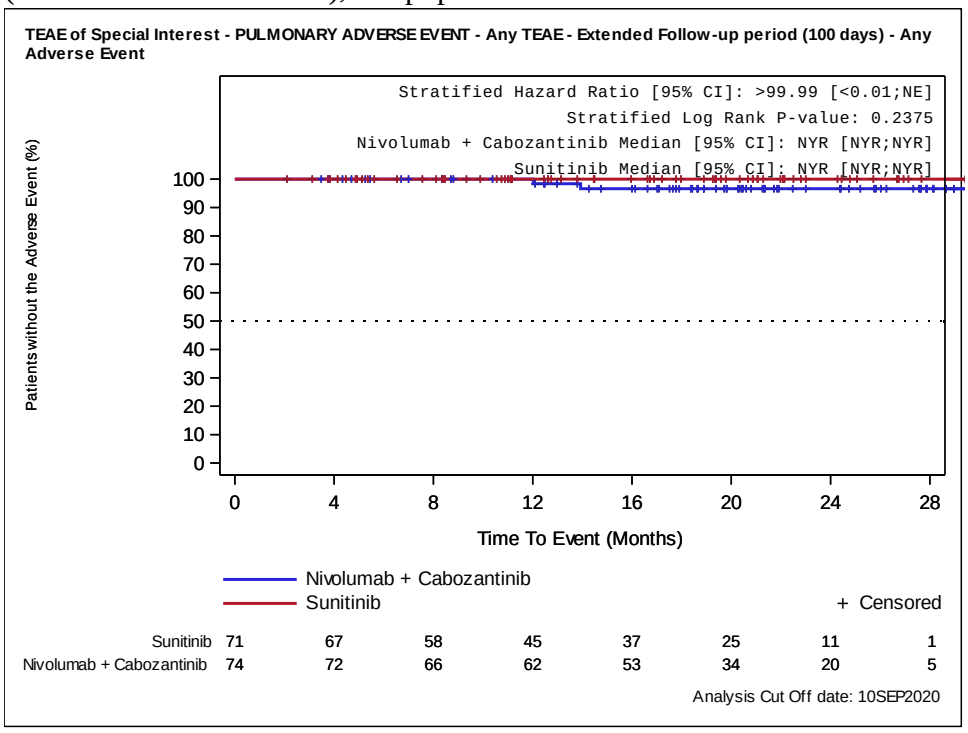


Abbildung 186: Kaplan-Meier-Plot für alle UE von besonderem Interesse (Pulmonale Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D1

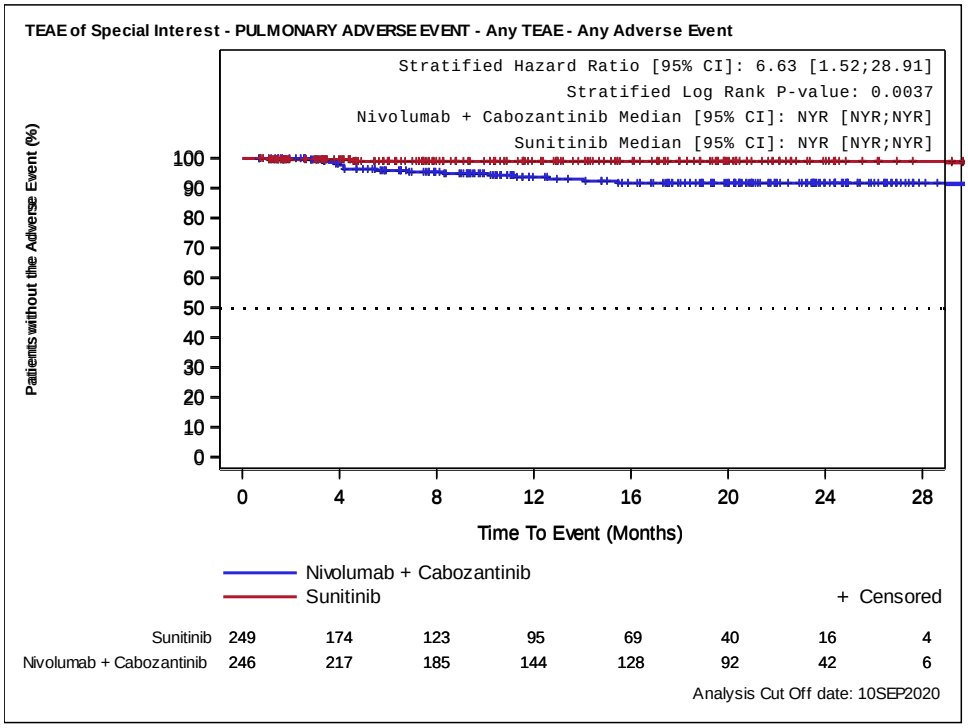


Abbildung 187: Kaplan-Meier-Plot für alle UE von besonderem Interesse (Pulmonale Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D2

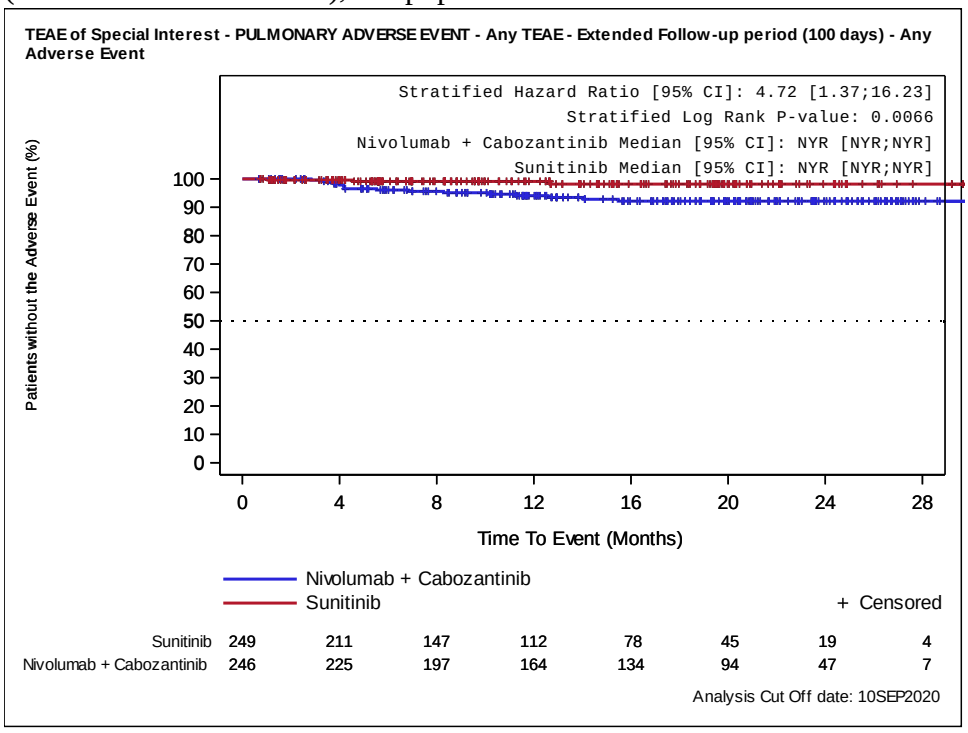


Abbildung 188: Kaplan-Meier-Plot für alle UE von besonderem Interesse (Pulmonale Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D2

Schwere pulmonale UE (CTCAE-Grad ≥ 3) von besonderem Interesse

Bei 5 Patienten (1,6 %) (30 Tage bzw 100 Tage Nachverfolgung) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und 2 Patienten (0,6 %) (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgung) im Sunitinib-Arm trat bis zum 10. September 2020 mindestens ein schweres pulmonales UE (CTCAE-Grad ≥ 3) auf. Somit war der Anteil an Patienten mit Ereignis für die Kombinationstherapie höher. Die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten schweren pulmonalen UE (CTCAE-Grad ≥ 3) war in beiden Armen und für beide Nachverfolgungsdauern jeweils n.e. [n.e.; n.e.] Monate. Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich im Cabozantinib +Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine Erhöhung des Risikos für das Auftreten eines schweren pulmonalen UE (CTCAE-Grad ≥ 3) (HR [95%-KI]: 2,02 [0,39; 10,48] bei einer Nachverfolgung um 30 Tage und 2,06 [0,40; 10,65] bei einer Nachverfolgung um 100 Tage). Abbildung 189 und Abbildung 190 stellt die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum ersten schweren pulmonalen UE (CTCAE-Grad ≥ 3) für den Datenschnitt vom 10.09.2020 für beide Nachbeobachtungsdauern dar.

Die Ergebnisse in den beiden Subpopulationen D1 und D2 sind gleichgerichtet.

In Subpopulation D1 trat bis zum 10. September 2020 bei 1 Patienten (1,4 %) (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgung) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und 0 Patienten (0 %) (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgung) im Sunitinib-Arm mindestens ein schweres pulmonales UE (CTCAE-Grad ≥ 3) auf. Somit war der Anteil an Patienten mit Ereignis für die Kombinationstherapie vergleichbar. Die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten schweren pulmonalen UE (CTCAE-Grad ≥ 3) war in beiden Armen und für beide Nachverfolgungsdauern jeweils n.e. [n.e.; n.e.] Monate. Unter Berücksichtigung der geringen Ereignisraten ergab sich somit im Cabozantinib +Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine Erhöhung des Risikos für das Auftreten eines schweren pulmonalen UE (CTCAE-Grad ≥ 3) (HR [95%-KI]: >99,99[<0,01; n.b.] bei einer Nachverfolgung um 30 Tage bzw. 100 Tage). Abbildung 191 und Abbildung 192 stellt die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum ersten schweren pulmonalen UE (CTCAE-Grad ≥ 3) für den Datenschnitt vom 10.09.2020 für beide Nachbeobachtungsdauern dar.

In Subpopulation D2 trat bis zum 10. September 2020 bei 4 Patienten (1,6 %) (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgung) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und 2 Patienten (0,8 %) (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgung) im Sunitinib-Arm mindestens ein schweres pulmonales UE (CTCAE-Grad ≥ 3) auf. Somit war der Anteil an Patienten mit Ereignis für die Kombinationstherapie vergleichbar. Die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten schweren pulmonalen UE (CTCAE-Grad ≥ 3) war in beiden Armen und für beide Nachverfolgungsdauern jeweils n.e. [n.e.; n.e.] Monate. Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich im Cabozantinib +Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine Erhöhung des Risikos für das Auftreten eines schweren pulmonalen UE (CTCAE-Grad ≥ 3) um 63 % (HR [95%-KI]: 1,63 [0,30; 8,99]) bei einer Nachverfolgung um 30 Tage und um 68 % (HR [95%-KI]: 1,68 [0,31; 9,17]) bei einer Nachverfolgung um 100 Tage. Abbildung 193 und Abbildung 194 stellt die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum ersten schweren pulmonalen UE (CTCAE-Grad ≥ 3) für den Datenschnitt vom 10.09.2020 für beide Nachbeobachtungsdauern dar.

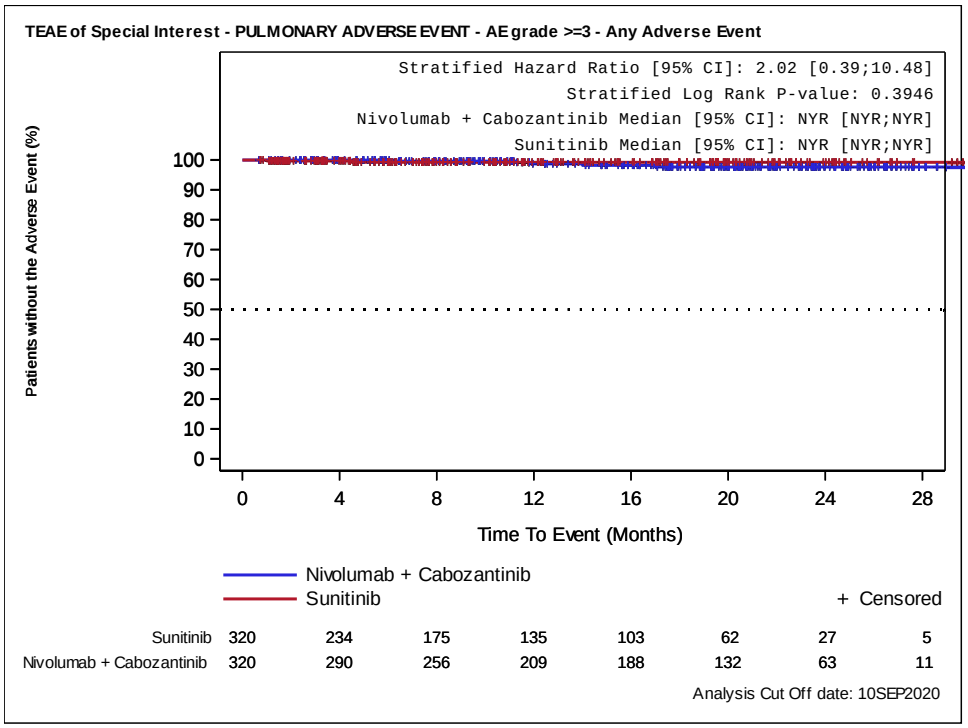


Abbildung 189: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) von besonderem Interesse (Pulmonale Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Gesamtpopulation

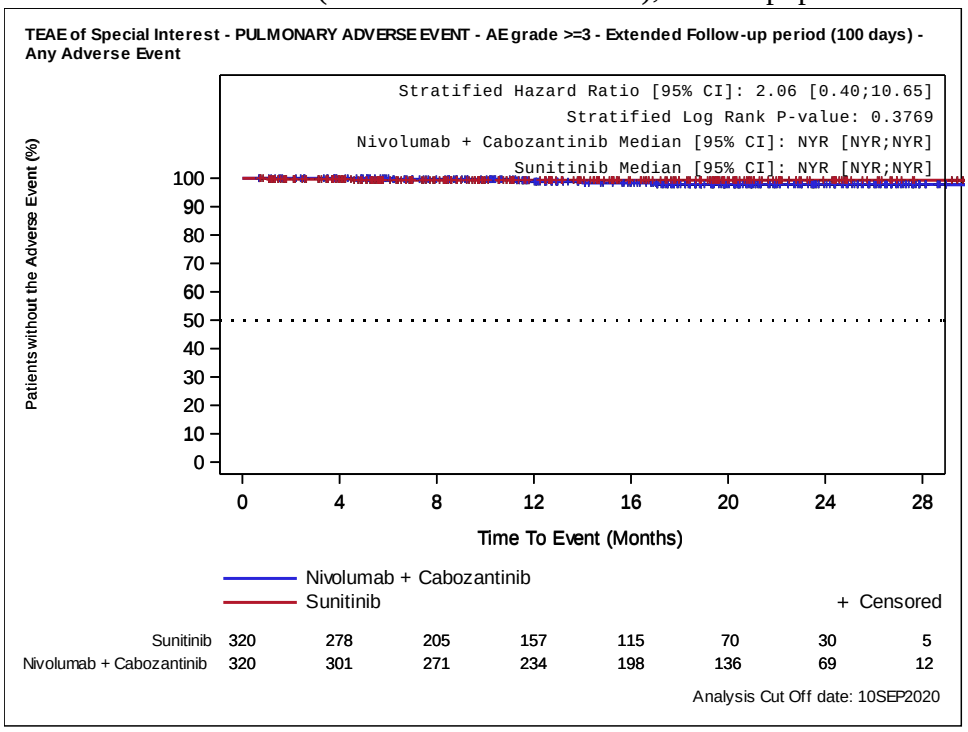


Abbildung 190: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) von besonderem Interesse (Pulmonale Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Gesamtpopulation

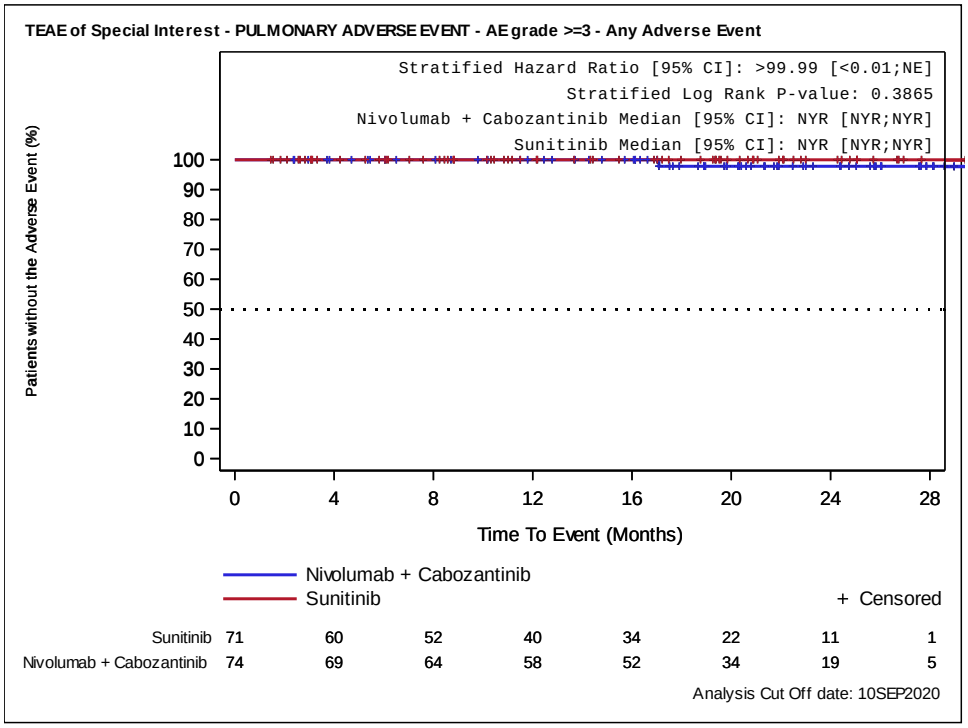


Abbildung 191: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) von besonderem Interesse (Pulmonale Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D1

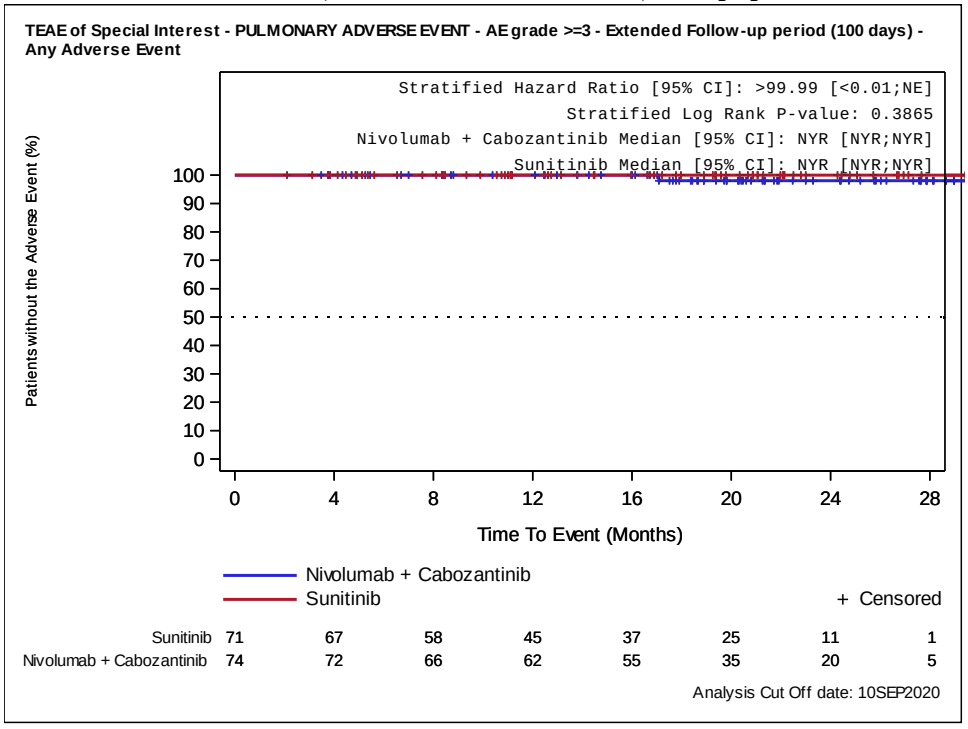


Abbildung 192: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) von besonderem Interesse (Pulmonale Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D1

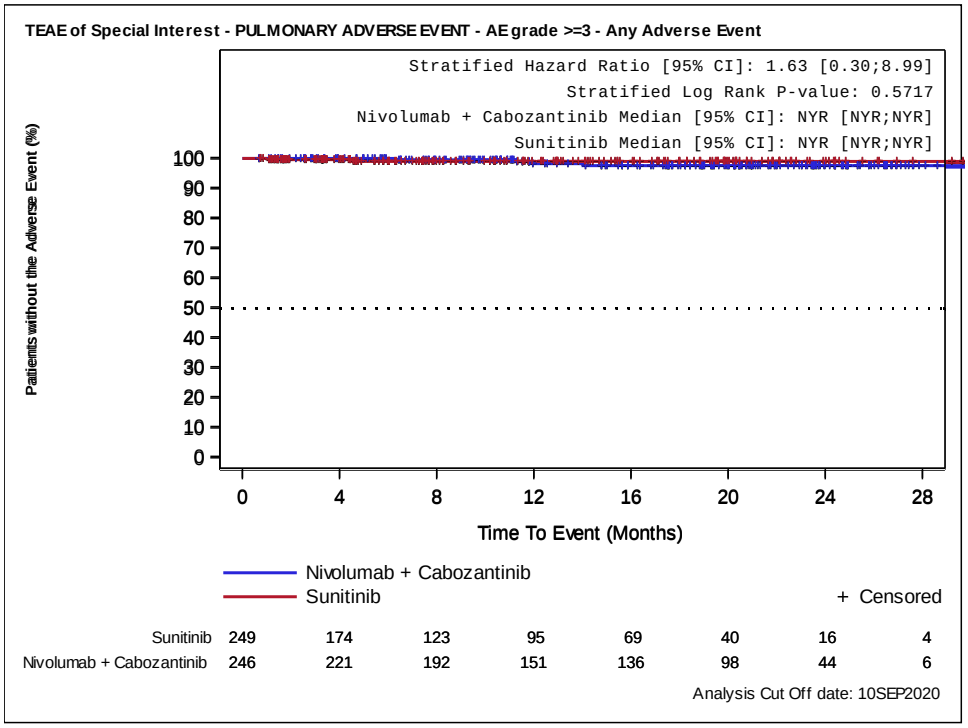


Abbildung 193: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) von besonderem Interesse (Pulmonale Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D2

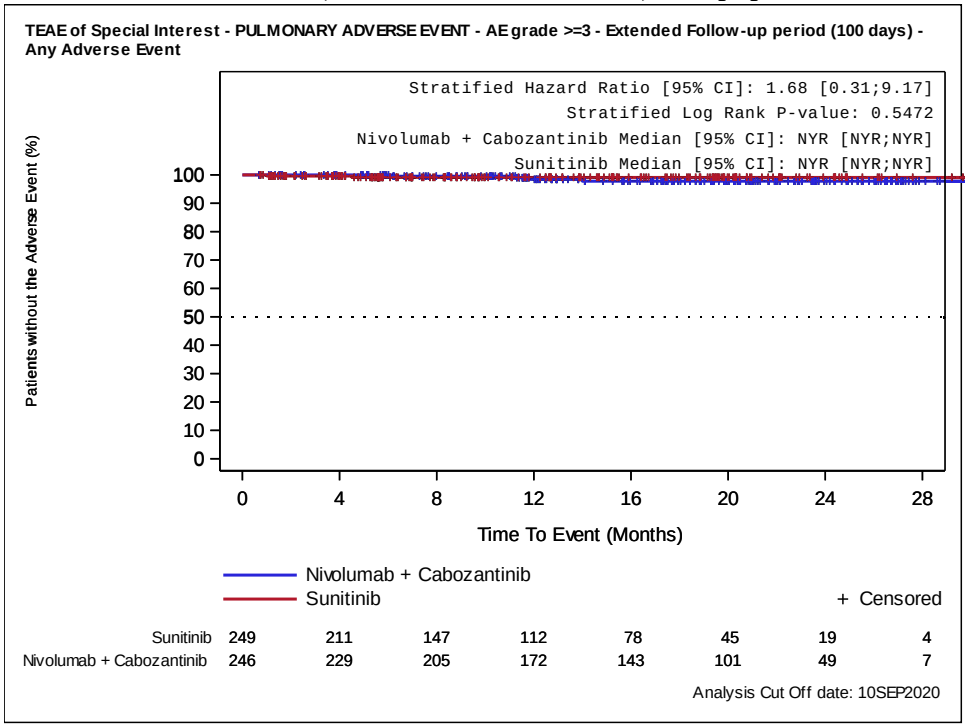


Abbildung 194: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) von besonderem Interesse (Pulmonale Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D2

Schwerwiegende pulmonale UE von besonderem Interesse

Bei 9 Patienten (2,8 %) (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgung) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und 2 Patienten (0,6 %) (30 Tage Nachverfolgung) bzw. 3 Patienten (0,9 %) (100 Tage Nachverfolgung) im Sunitinib-Arm mindestens ein schwerwiegendes pulmonales UE auf. Somit war der Anteil an Patienten mit Ereignis für die Kombinationstherapie höher. Die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten schwerwiegenden pulmonalen UE war in beiden Armen und für beide Nachverfolgungsdauern jeweils n.e. [n.e.; n.e.] Monate. Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich im Cabozantinib + Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine Erhöhung des Risikos für das Auftreten eines schwerwiegenden pulmonalen UE (HR [95%-KI]: 3,67 [0,79; 17,07] bei einer Nachverfolgung um 30 Tage und 2,47 [0,67; 9,15] bei einer Nachverfolgung um 100 Tage). Abbildung 195 und Abbildung 196 stellt die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum ersten schwerwiegenden pulmonalen UE für den Datenschnitt vom 10.09.2020 für beide Nachbeobachtungsdauern dar.

Die Ergebnisse in den beiden Subpopulationen D1 und D2 sind gleichgerichtet.

In Subpopulation D1 trat bis zum 10. September 2020 bei 2 Patienten (2,7 %) (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgung) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und 0 Patienten (0 %) (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgung) im Sunitinib-Arm mindestens ein schwerwiegendes pulmonales UE auf. Somit war der Anteil an Patienten mit Ereignis für die Kombinationstherapie höher. Die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten schwerwiegenden pulmonalen UE war in beiden Armen und für beide Nachverfolgungsdauern jeweils n.e. [n.e.; n.e.] Monate. Unter Berücksichtigung der geringen Ereignisraten ergab sich somit im Cabozantinib +Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine Erhöhung des Risikos für das Auftreten eines schwerwiegenden pulmonalen UE (HR [95%-KI]: >99,99[<0,01; n.b.] bei einer Nachverfolgung um 30 Tage bzw. 100 Tage). Abbildung 197 und Abbildung 198 stellt die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum ersten schwerwiegenden pulmonalen UE für den Datenschnitt vom 10.09.2020 für beide Nachbeobachtungsdauern dar.

In Subpopulation D2 trat bis zum 10. September 2020 bei 7 Patienten (2,8 %) (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgung) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und 2 Patienten (0,8 %) (30 Tage Nachverfolgung) bzw. 3 Patienten (1,2 %) (100 Tage Nachverfolgung) im Sunitinib-Arm mindestens ein schwerwiegendes pulmonales UE auf. Somit war der Anteil an Patienten mit Ereignis für die Kombinationstherapie höher. Die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten schwerwiegenden pulmonalen UE war in beiden Armen und für beide Nachverfolgungsdauern jeweils n.e. [n.e.; n.e.] Monate. Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich im Cabozantinib +Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine Erhöhung des Risikos für das Auftreten eines schwerwiegenden pulmonalen UE (HR [95%-KI]: 2,97 [0,61; 14,35] bei einer Nachverfolgung um 30 Tage und 1,99 [0,51; 7,73] bei einer Nachverfolgung um 100 Tage). Abbildung 199 und Abbildung 200 stellt die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum ersten schwerwiegenden pulmonalen UE für den Datenschnitt vom 10.09.2020 für beide Nachbeobachtungsdauern dar.

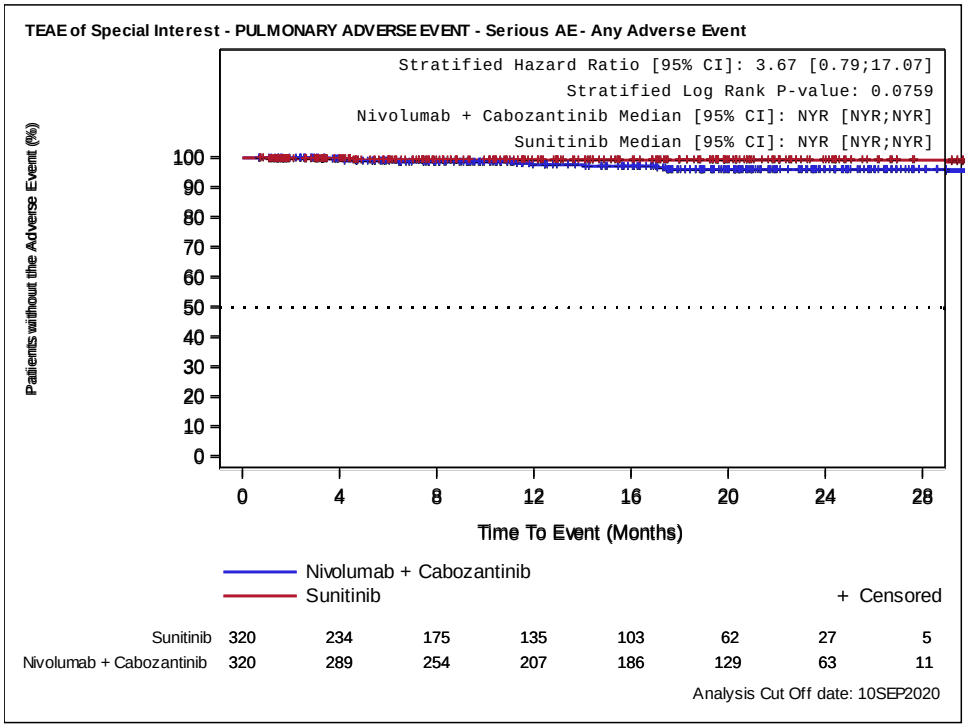


Abbildung 195: Kaplan-Meier-Plot für schwerwiegende UE von besonderem Interesse (Pulmonale Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Gesamtpopulation

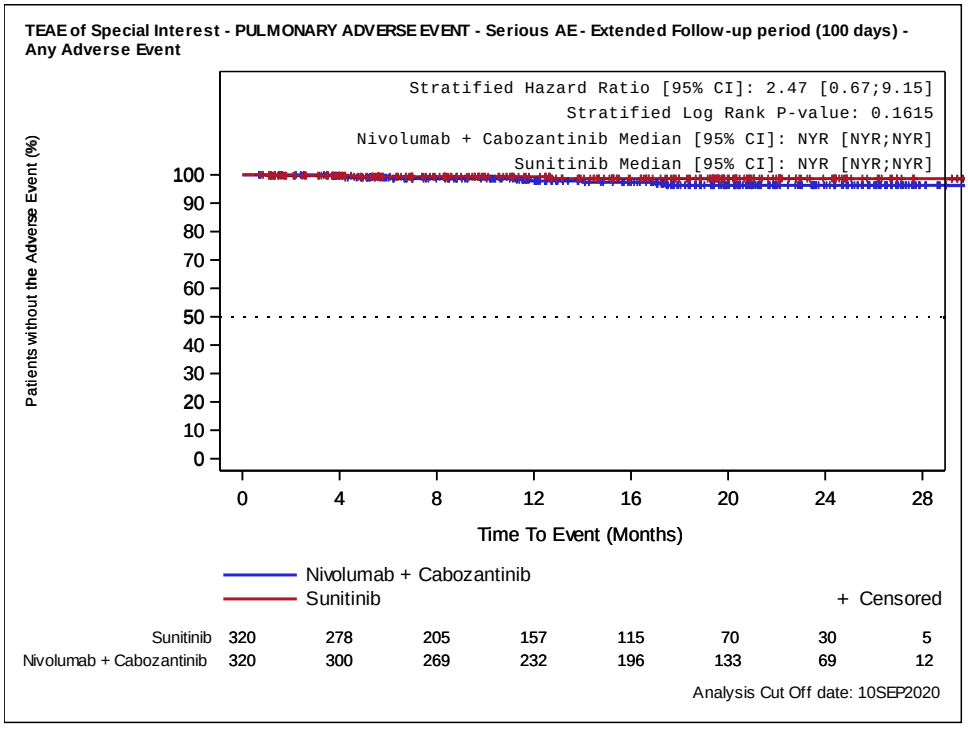


Abbildung 196: Kaplan-Meier-Plot für schwerwiegende UE von besonderem Interesse (Pulmonale Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Gesamtpopulation

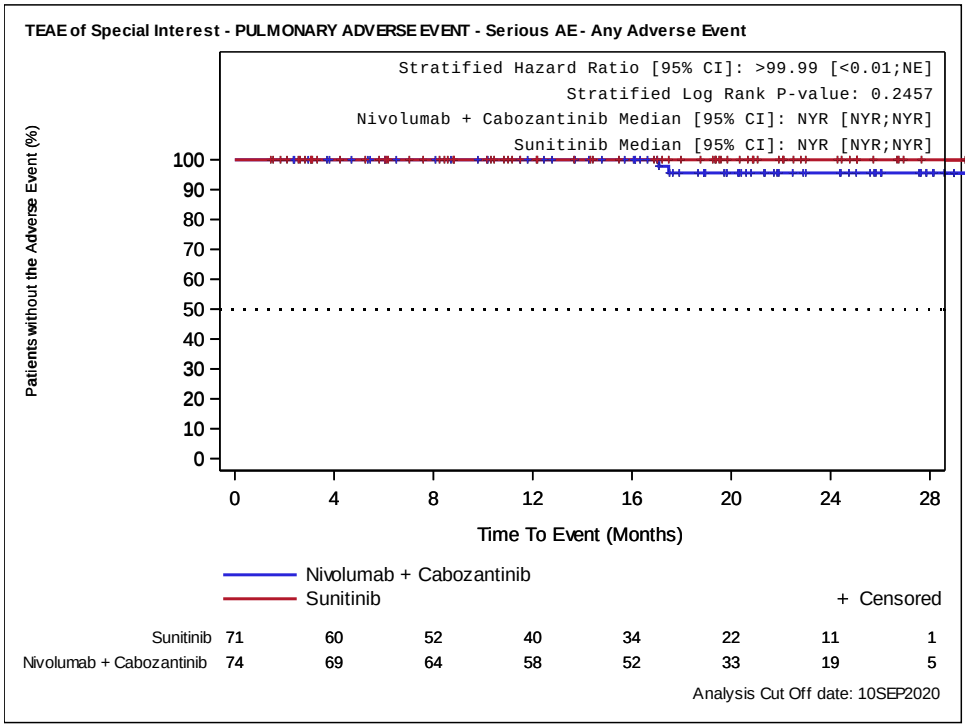


Abbildung 197: Kaplan-Meier-Plot für schwerwiegende UE von besonderem Interesse (Pulmonale Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D1

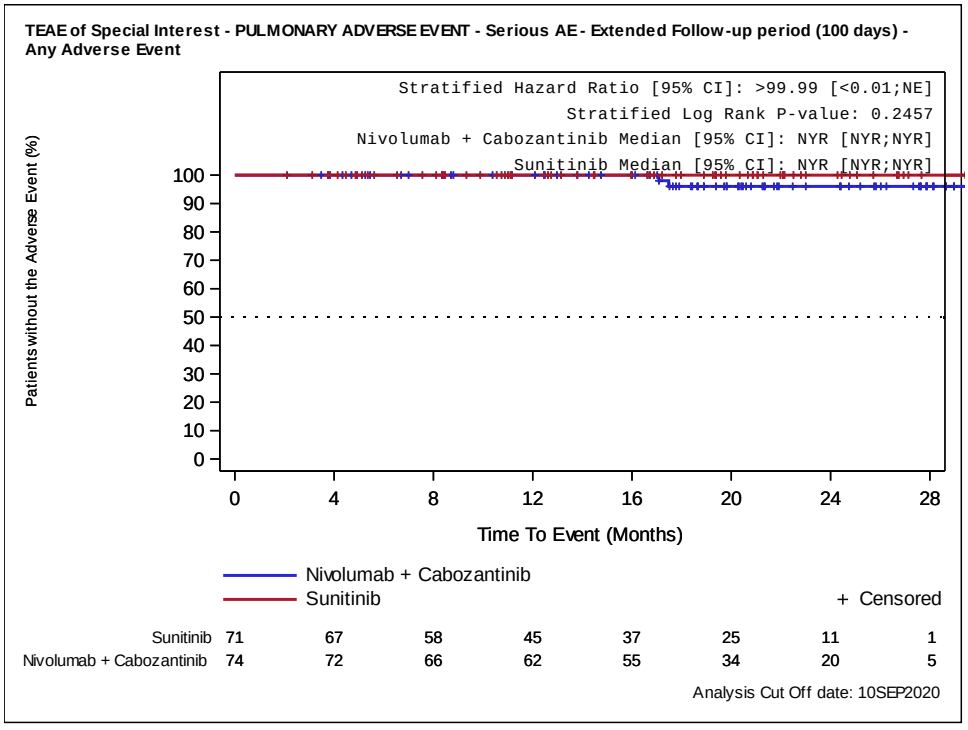


Abbildung 198: Kaplan-Meier-Plot für schwerwiegende UE von besonderem Interesse (Pulmonale Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D1

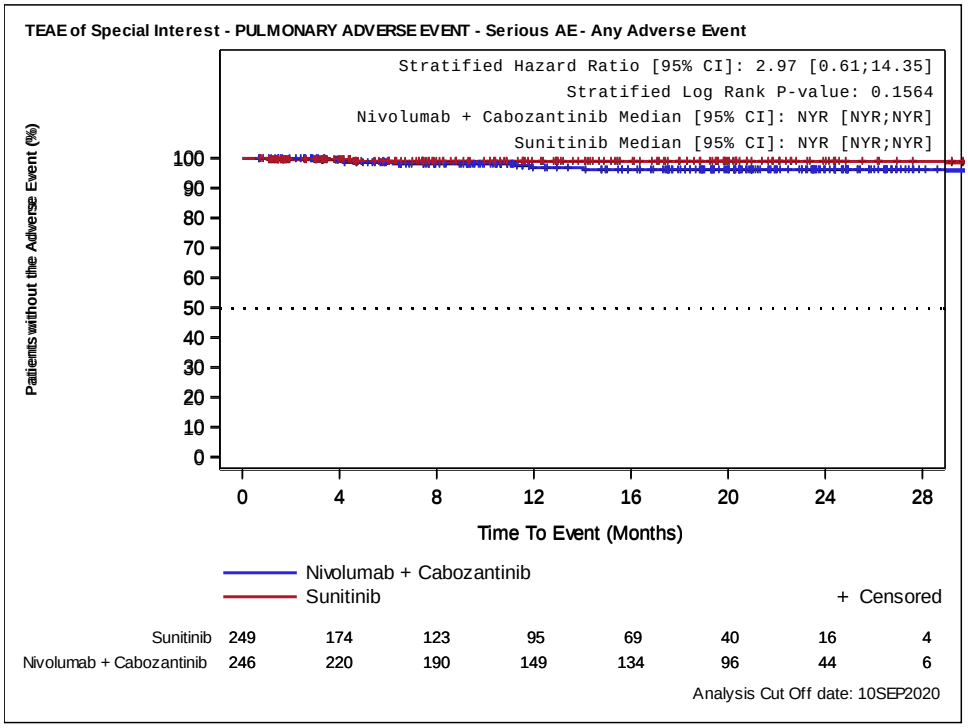


Abbildung 199: Kaplan-Meier-Plot für schwerwiegende UE von besonderem Interesse (Pulmonale Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D2

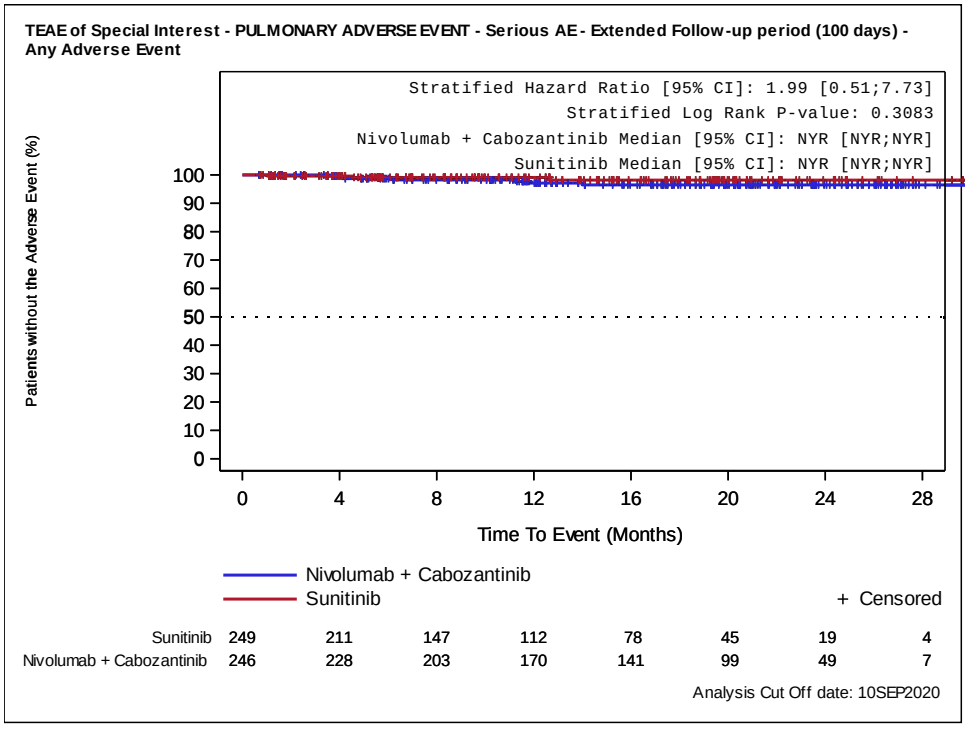


Abbildung 200: Kaplan-Meier-Plot für schwerwiegende UE von besonderem Interesse (Pulmonale Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D2

Tabelle 4-38: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Renale Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie/ Datenschnitt	Cabozantinib+Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
CheckMate 9ER (CA2099ER)								
Datenschnitt vom 10.09.2020, Sicherheits-Population								
Nachverfolgungsperiode: 30 Tage								
Gesamtpopulation								
Alle UE	320	62 (19,4)	n.e. [n.e.; n.e.]	320	56 (17,5)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,5521	0,89 [0,62; 1,29]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	320	7 (2,2)	n.e. [n.e.; n.e.]	320	4 (1,3)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,7007	1,28 [0,36; 4,47]
Schwerwiegende UE	320	4 (1,3)	n.e. [n.e.; n.e.]	320	6 (1,9)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,3363	0,54 [0,15; 1,93]
Subpopulation D1								
Alle UE	74	16 (21,6)	n.e. [n.e.; n.e.]	71	14 (19,7)	n.e. [24,41; n.e.]	0,9673	1,02 [0,49; 2,09]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	74	2 (2,7)	n.e. [n.e.; n.e.]	71	1 (1,4)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,6558	1,71 [0,16; 18,91]
Schwerwiegende UE	74	2 (2,7)	n.e. [n.e.; n.e.]	71	1 (1,4)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,6964	1,61 [0,15; 17,72]
Subpopulation D2								
Alle UE	246	46 (18,7%)	n.e. [n.e.; n.e.]	249	42 (16,9)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,4732	0,85 [0,56; 1,31]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	246	5 (2,0)	n.e. [n.e.; n.e.]	249	3 (1,2)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,8645	1,14 [0,26; 4,96]
Schwerwiegende UE	246	2 (0,8)	n.e. [n.e.; n.e.]	249	5 (2,0)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,1599	0,33 [0,06; 1,69]
Nachverfolgungsperiode: 100 Tage								
Gesamtpopulation								
Alle UE	320	65 (20,3)	n.e. [n.e.; n.e.]	320	57 (17,8)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,8202	0,96 [0,67; 1,38]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	320	8 (2,5)	n.e. [n.e.; n.e.]	320	5 (1,6)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,8017	1,16 [0,37; 3,63]
Schwerwiegende UE	320	5 (1,6)	n.e. [n.e.; n.e.]	320	7 (2,2)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,3280	0,57 [0,18; 1,80]

Studie/ Datenschnitt	Cabozantinib+Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
Subpopulation D1								
Alle UE	74	16 (21,6)	n.e. [n.e.; n.e.]	71	14 (19,7)	n.e. [24,41; n.e.]	0,8892	1,05 [0,51; 2,16]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	74	2 (2,7)	n.e. [n.e.; n.e.]	71	1 (1,4)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,6028	1,87 [0,17; 20,65]
Schwerwiegende UE	74	2 (2,7)	n.e. [n.e.; n.e.]	71	1 (1,4)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,6303	1,79 [0,16; 19,72]
Subpopulation D2								
Alle UE	246	49 (19,.9)	n.e. [n.e.; n.e.]	249	43 (17,3)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,7306	0,93 [0,61; 1,41]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	246	6 (2,4)	n.e. [n.e.; n.e.]	249	4 (1,6)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,9924	0,99 [0,27; 3,65]
Schwerwiegende UE	246	3 (1,2)	n.e. [n.e.; n.e.]	249	6 (2,4)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,1569	0,38 [0,09; 1,53]

[1]: Median und 95 % KI wurden mittels eines unstratifizierten Produkt-Limit-Schätzer-Überlebensmodell geschätzt.

[2]: Der P-Wert basiert auf einem stratifizierten Log-Rank-Test nach IMDC-Prognose-Risiko-Score (0, 1 – 2, 3 –6), PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt) und Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für die Gesamtpopulation) bzw. nach PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt) und Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für Subpopulation D1) bzw. nach IMDC-Prognose-Risiko-Score (1 – 2, 3 –6), PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt) und Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für Subpopulation D2).

[3]: Die Hazard Ratio basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate), stratifiziert nach dem prognostischen IMDC-Risiko-Score (0, 1 – 2, 3 – 6), der PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 % versus < 1 %, unbestimmt) und der Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt), wie im IRT eingegeben (für die Gesamtpopulation) bzw. nach PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt) und Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für Subpopulation D1) bzw. nach IMDC-Prognose-Risiko-Score (1 – 2, 3 –6), PD-L1-Tumor-expression (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt) und Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für Subpopulation D2) und war relativ zur Sunitinib-Gruppe mit < 1 zugunsten der Cabozantinib + Nivolumab-Gruppe.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; n.e.: nicht erreicht.; UE: Unerwünschtes Ereignis;

Die nachfolgend beschriebenen Ergebnisse zum Endpunkt renale UE von besonderem Interesse beziehen sich auf Datenschnitt vom 10. September 2020. Die Darstellung der Analysen erfolgt in Tabelle 4-38. Generell zeigten die Auswertungen zum Datenschnitt vom 10. September 2020

ähnliche Ergebnisse wie der Datenschnitt vom 30. März 2020, was für eine hohe Robustheit der Ergebnisse spricht.

Alle renalen UE von besonderem Interesse

Bei 62 Patienten (19,4 %) (30 Tage Nachverfolgung) bzw. 65 Patienten (20,3 %) (100 Tage Nachverfolgung) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und 56 Patienten (17,5 %) (30 Tage Nachverfolgung) bzw. 57 Patienten (17,8 %) (100 Tage Nachverfolgung) im Sunitinib-Arm trat bis zum 10. September 2020 mindestens ein renales UE auf. Somit war der Anteil an Patienten mit Ereignis für die Kombinationstherapie höher. Die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten renalen UE war in beiden Armen und für beide Nachverfolgungsdauern jeweils n.e. [n.e.; n.e.] Monate. Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich im Cabozantinib +Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine Reduktion des Risikos für das Auftreten eines renalen UE um 11 % (HR [95%-KI]: 0,89 [0,62; 1,29]) bei einer Nachverfolgung um 30 Tage und um 4 % (HR [95%-KI]: 0,96 [0,67; 1,38]) bei einer Nachverfolgung um 100 Tage. Abbildung 201 und Abbildung 202 stellt die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum ersten renalen UE für den Datenschnitt vom 10.09.2020 für beide Nachbeobachtungsdauern dar.

Die Ergebnisse in Subpopulation D1 sind entgegengerichtet und in Subpopulation D2 gleichgerichtet.

In Subpopulation D1 trat bis zum 10. September 2020 bei 16 Patienten (21,6 %) (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgung) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und 14 Patienten (19,7 %) (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgung) im Sunitinib-Arm mindestens ein renales UE auf. Somit war der Anteil an Patienten mit Ereignis für die Kombinationstherapie höher. Die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten renalen UE im Cabozantinib + Nivolumab-Arm war n.e. [n.e.; n.e.] Monaten (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgung), während diese im Sunitinib-Arm bei n.e. [24,11; n.e.] Monaten (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgung) lag. Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich im Cabozantinib +Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine Erhöhung des Risikos für das Auftreten eines renalen UE um 2 % (HR [95%-KI]: 1,02 [0,49; 2,09]) bei einer Nachverfolgung um 30 Tage und um 5 % (HR [95%-KI]: 1,05 [0,51; 2,16]) bei einer Nachverfolgung um 100 Tage. Abbildung 203 und Abbildung 204 stellt die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum ersten renalen UE für den Datenschnitt vom 10.09.2020 für beide Nachbeobachtungsdauern dar.

In Subpopulation D2 trat bis zum 10. September 2020 bei 46 Patienten (18,7 %) (30 Tage Nachverfolgung) bzw. 49 Patienten (19,9 %) (100 Tage Nachverfolgung) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und 42 Patienten (16,9 %) (30 Tage Nachverfolgung) bzw. 43 Patienten (17,3 %) (100 Tage Nachverfolgung) im Sunitinib-Arm mindestens ein renales UE auf. Somit war der Anteil an Patienten mit Ereignis für die Kombinationstherapie höher. Die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten renalen UE war in beiden Armen und für beide Nachverfolgungsdauern jeweils n.e. [n.e.; n.e.] Monate. Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich im Cabozantinib +Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine Reduktion des Risikos für das Auftreten eines renalen UE um 15 % (HR [95%-KI]: 0,85 [0,56; 1,31]) bei einer Nachverfolgung um 30 Tage und um 7 % (HR [95%-KI]: 0,93 [0,61; 1,41]) bei

einer Nachverfolgung um 100 Tage. Abbildung 205 und Abbildung 206 stellt die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum ersten renalen UE für den Datenschnitt vom 10.09.2020 für beide Nachbeobachtungsdauern dar.

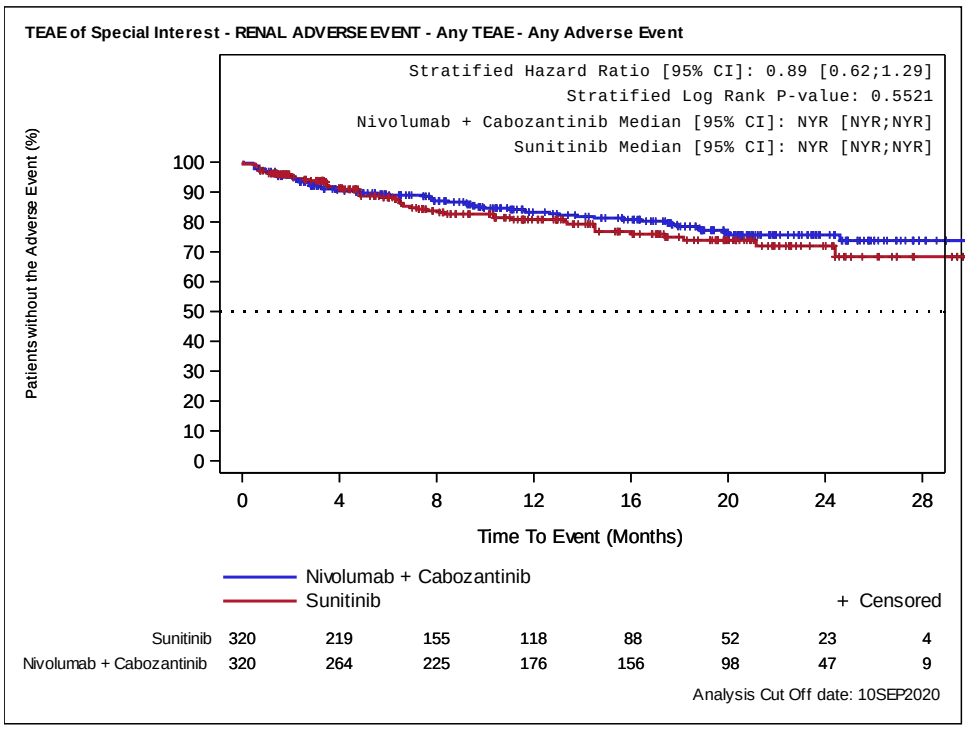


Abbildung 201: Kaplan-Meier-Plot für alle UE von besonderem Interesse (Renale Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Gesamtpopulation

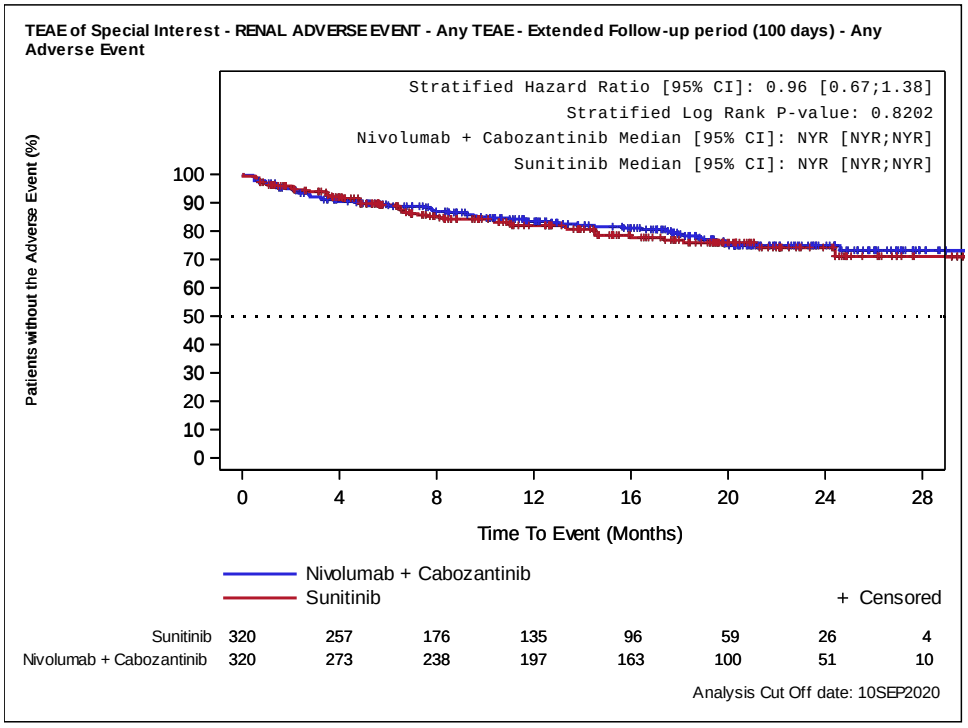


Abbildung 202: Kaplan-Meier-Plot für alle UE von besonderem Interesse (Renale Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Gesamtpopulation

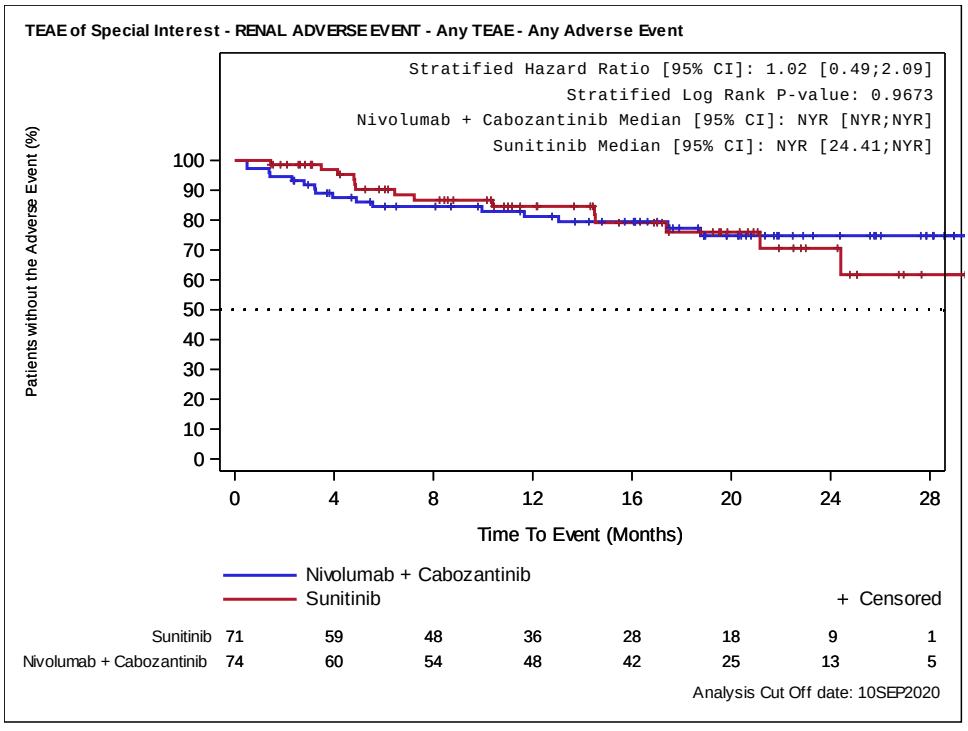


Abbildung 203: Kaplan-Meier-Plot für alle UE von besonderem Interesse (Renale Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D1

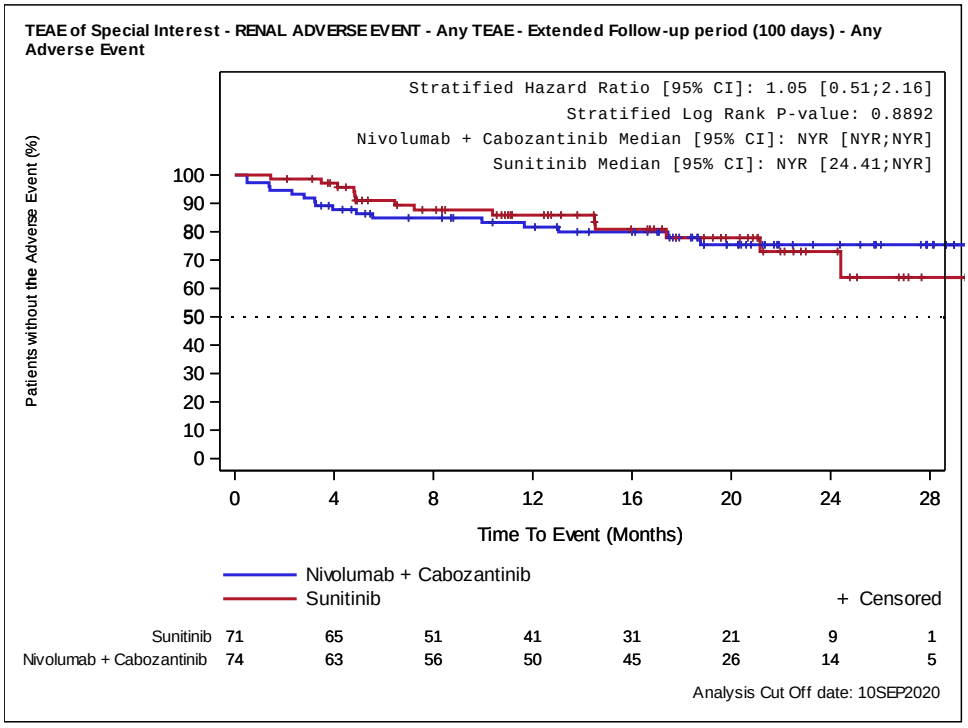


Abbildung 204: Kaplan-Meier-Plot für alle UE von besonderem Interesse (Renale Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D1

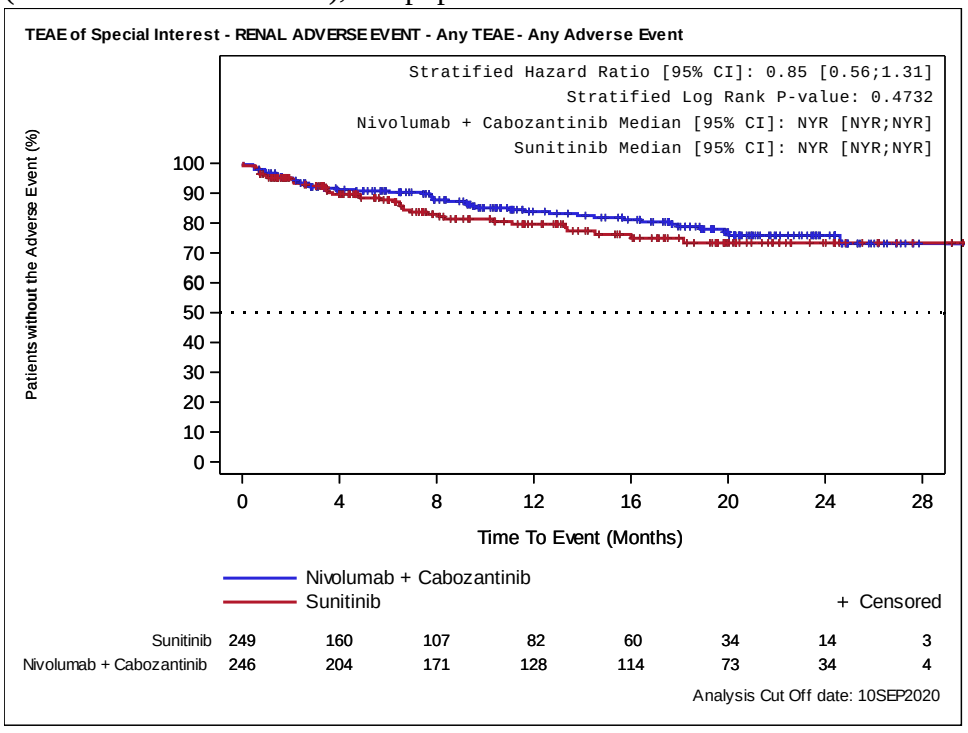


Abbildung 205: Kaplan-Meier-Plot für alle UE von besonderem Interesse (Renale Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D2

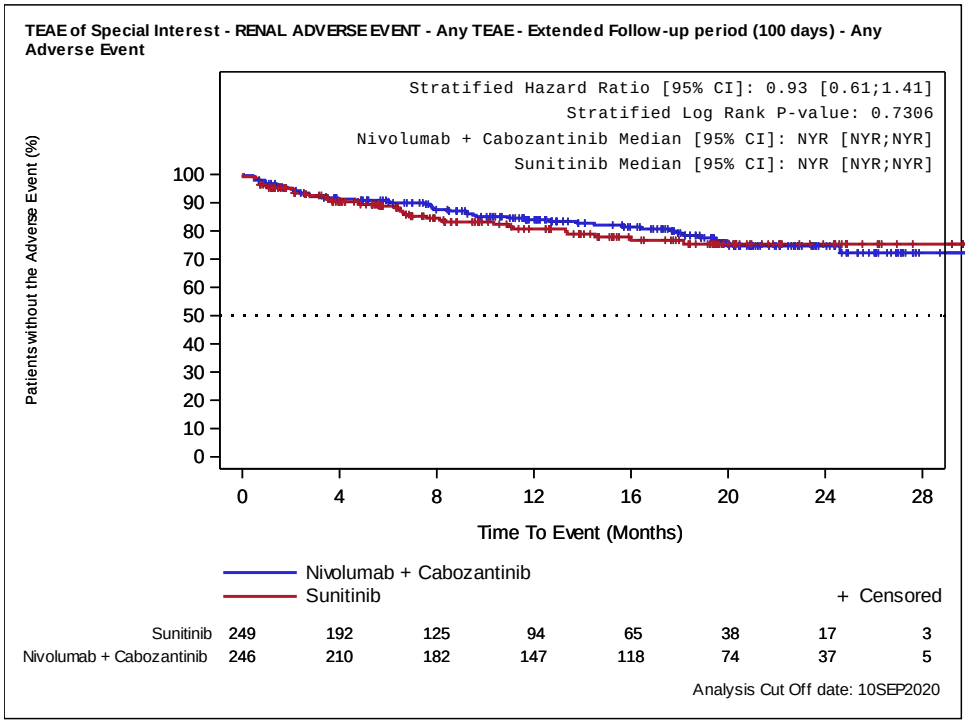


Abbildung 206: Kaplan-Meier-Plot für alle UE von besonderem Interesse (Renale Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D2

Schwere renale UE (CTCAE-Grad ≥ 3) von besonderem Interesse

Bei 7 Patienten (2,2 %) (30 Tage Nachverfolgung) bzw. 8 Patienten (2,5 %) (100 Tage Nachverfolgung) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und 4 Patienten (1,3 %) (30 Tage Nachverfolgung) bzw. 5 Patienten (1,6 %) (100 Tage Nachverfolgung) im Sunitinib-Arm trat bis zum 10. September 2020 mindestens ein schweres renales UE (CTCAE-Grad ≥ 3) auf. Somit war der Anteil an Patienten mit Ereignis für die Kombinationstherapie höher. Die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten schweren renalen UE (CTCAE-Grad ≥ 3) war in beiden Armen und für beide Nachverfolgungsdauern jeweils n.e. [n.e.; n.e.] Monate. Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich im Cabozantinib +Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine Erhöhung des Risikos für das Auftreten eines schweren renalen UE (CTCAE-Grad ≥ 3) um 28 % (HR [95%-KI]: 1,28 [0,36; 4,47]) bei einer Nachverfolgung um 30 Tage und um 16 % (HR [95%-KI]: 1,16 [0,37; 3,63]) bei einer Nachverfolgung um 100 Tage. Abbildung 207 und Abbildung 208 stellt die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum ersten schweren renalen UE (CTCAE-Grad ≥ 3) für den Datenschnitt vom 10.09.2020 für beide Nachbeobachtungsdauern dar.

Die Ergebnisse in den beiden Subpopulationen D1 und D2 sind gleichgerichtet.

In Subpopulation D1 trat bis zum 10. September 2020 bei 2 Patienten (2,7 %) (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgung) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und 1 Patienten (1,4 %) (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgung) im Sunitinib-Arm mindestens ein schweres renales UE

(CTCAE-Grad ≥ 3) auf. Somit war der Anteil an Patienten mit Ereignis für die Kombinationstherapie höher. Die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten schweren renalen UE (CTCAE-Grad ≥ 3) war in beiden Armen und für beide Nachverfolgungsdauern jeweils n.e. [n.e.; n.e.] Monate. Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich im Cabozantinib +Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine Erhöhung des Risikos für das Auftreten eines schweren renalen UE (CTCAE-Grad ≥ 3) um 71 % (HR [95%-KI]: 1,71 [0,16; 18,91]) bei einer Nachverfolgung um 30 Tage und um 87 % (HR [95%-KI]: 1,87 [0,17; 20,65]) bei einer Nachverfolgung um 100 Tage. Abbildung 209 und Abbildung 210 stellt die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum ersten schweren renalen UE (CTCAE-Grad ≥ 3) für den Datenschnitt vom 10.09.2020 für beide Nachbeobachtungsdauern dar.

In Subpopulation D2 trat bis zum 10. September 2020 bei 5 Patienten (2,0 %) (30 Tage Nachverfolgung) bzw. 6 Patienten (2,4 %) (100 Tage Nachverfolgung) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und 3 Patienten (1,2 %) (30 Tage Nachverfolgung) bzw. 4 Patienten (1,6 %) (100 Tage Nachverfolgung) im Sunitinib-Arm mindestens ein schweres renales UE (CTCAE-Grad ≥ 3) auf. Somit war der Anteil an Patienten mit Ereignis für die Kombinationstherapie höher. Die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten schweren renalen UE (CTCAE-Grad ≥ 3) war in beiden Armen und für beide Nachverfolgungsdauern jeweils n.e. [n.e.; n.e.] Monate. Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich im Cabozantinib +Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine Erhöhung des Risikos für das Auftreten eines schweren renalen UE (CTCAE-Grad ≥ 3) um 14% (HR [95%-KI]: 1,14 [0,26; 4,96]) bei einer Nachverfolgung um 30 Tage und eine Reduktion dieses Risikos um 1 % (HR [95%-KI]: 0,99 [0,27; 3,65]) bei einer Nachverfolgung um 100 Tage. Abbildung 211 und Abbildung 212 stellt die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum ersten schweren renalen UE (CTCAE-Grad ≥ 3) für den Datenschnitt vom 10.09.2020 für beide Nachbeobachtungsdauern dar.

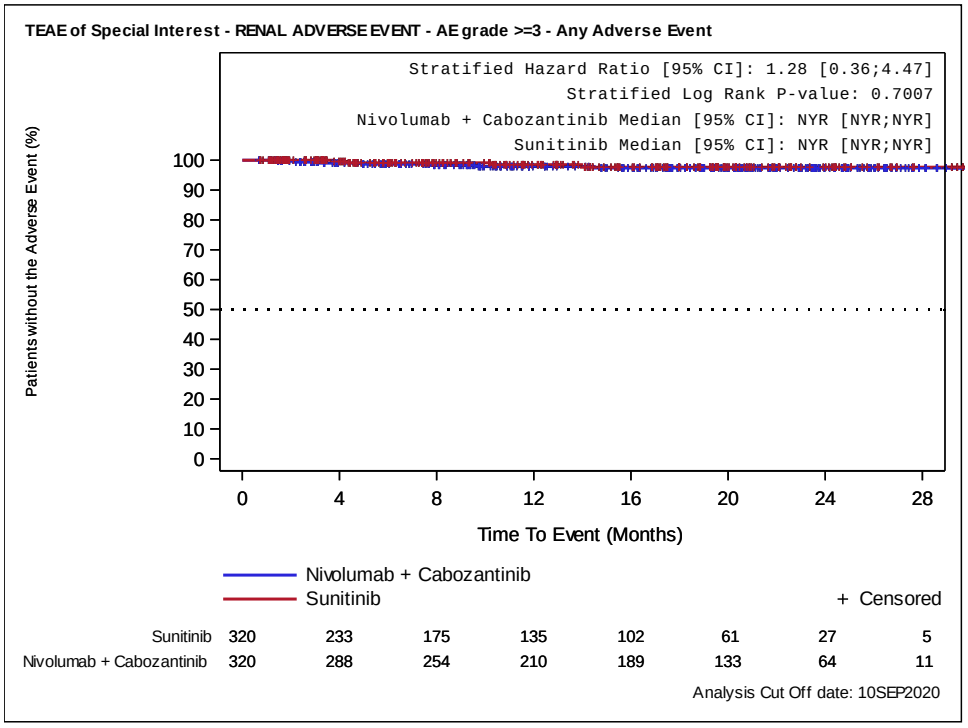


Abbildung 207: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) von besonderem Interesse (Renale Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Gesamtpopulation

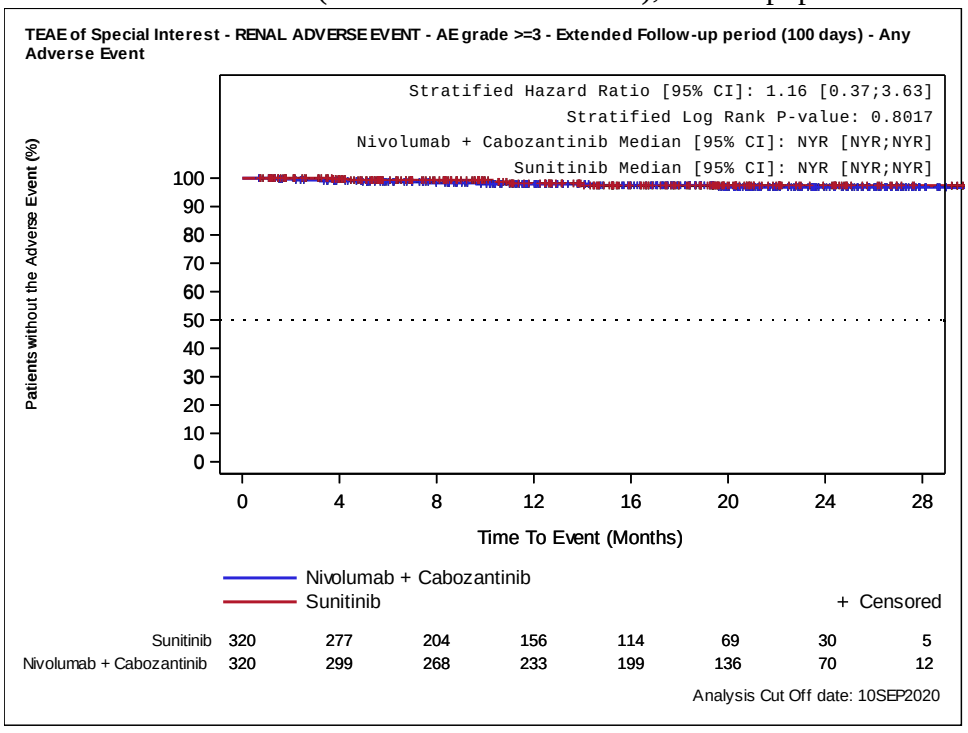


Abbildung 208: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) von besonderem Interesse (Renale Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Gesamtpopulation

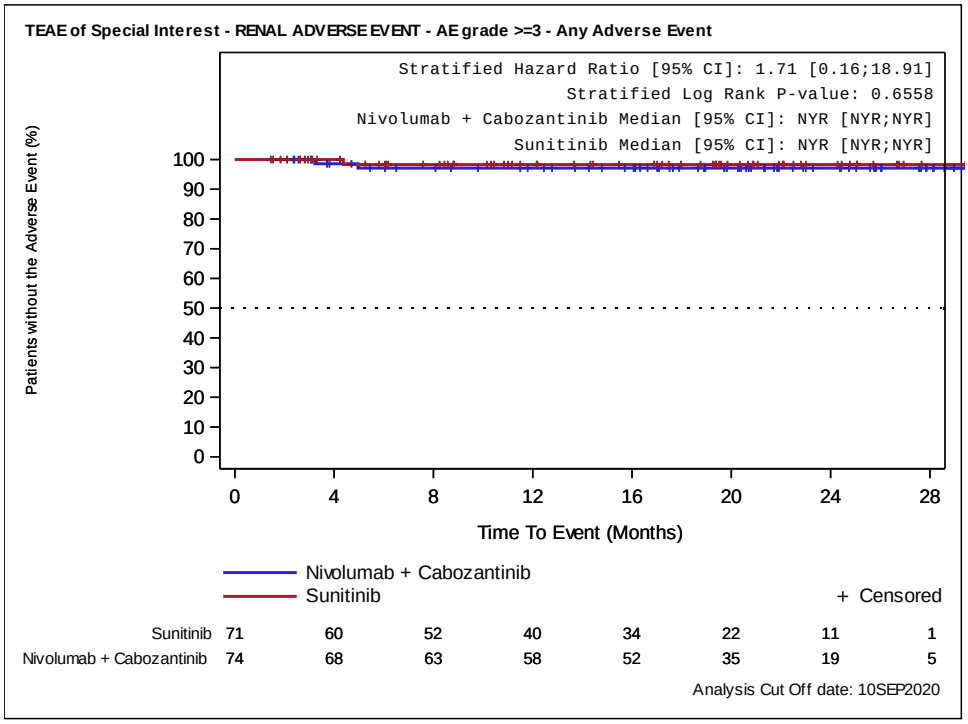


Abbildung 209: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) von besonderem Interesse (Renale Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D1

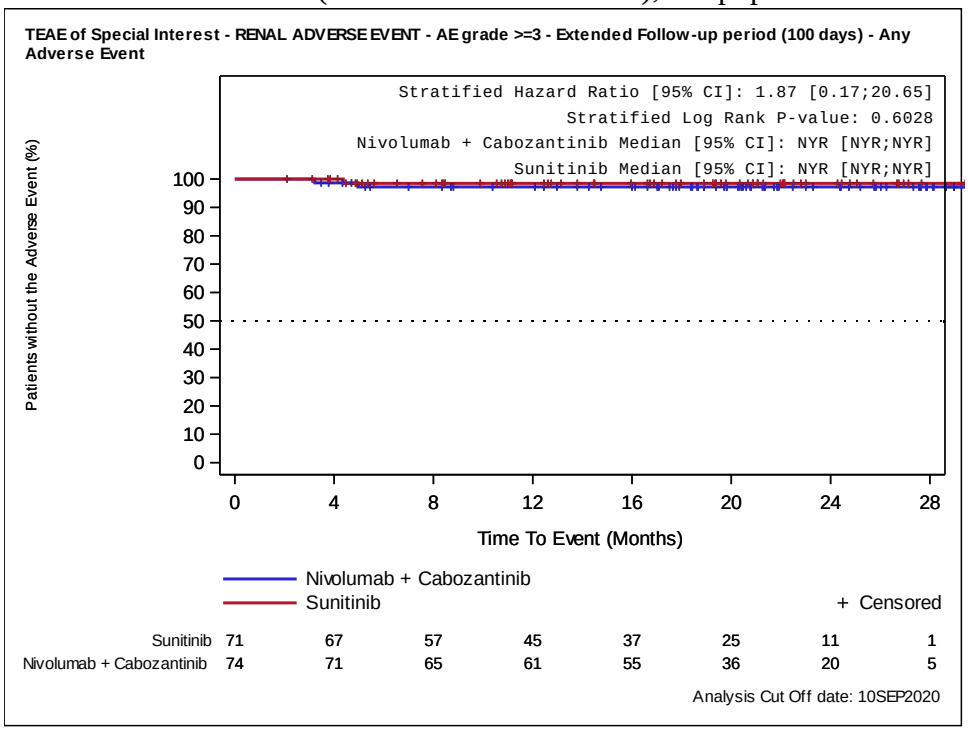


Abbildung 210: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) von besonderem Interesse (Renale Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D1

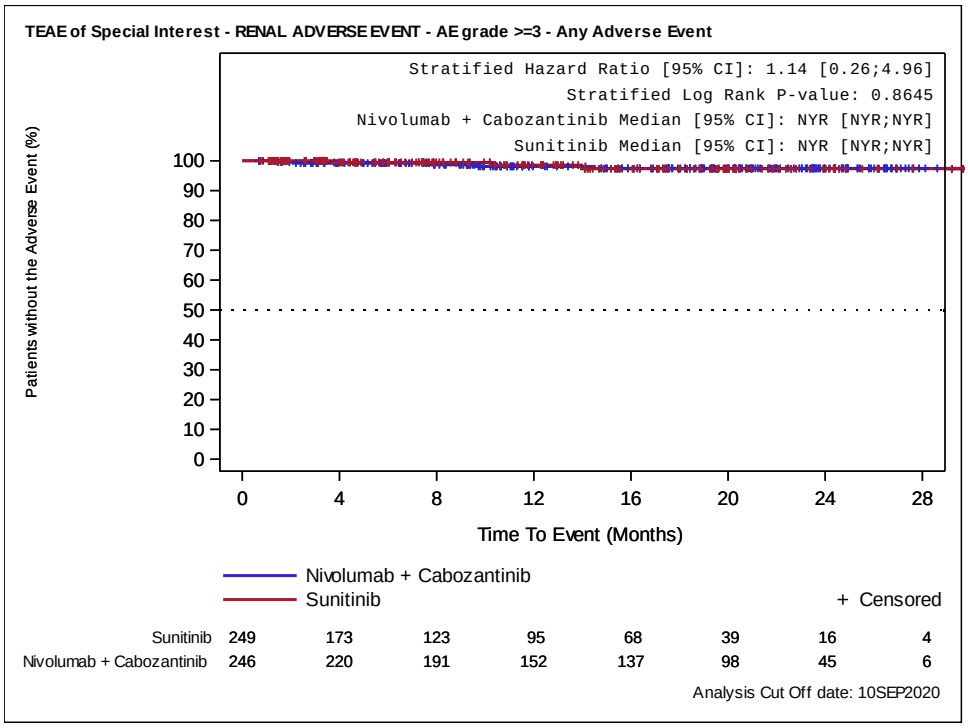


Abbildung 211: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) von besonderem Interesse (Renale Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D2

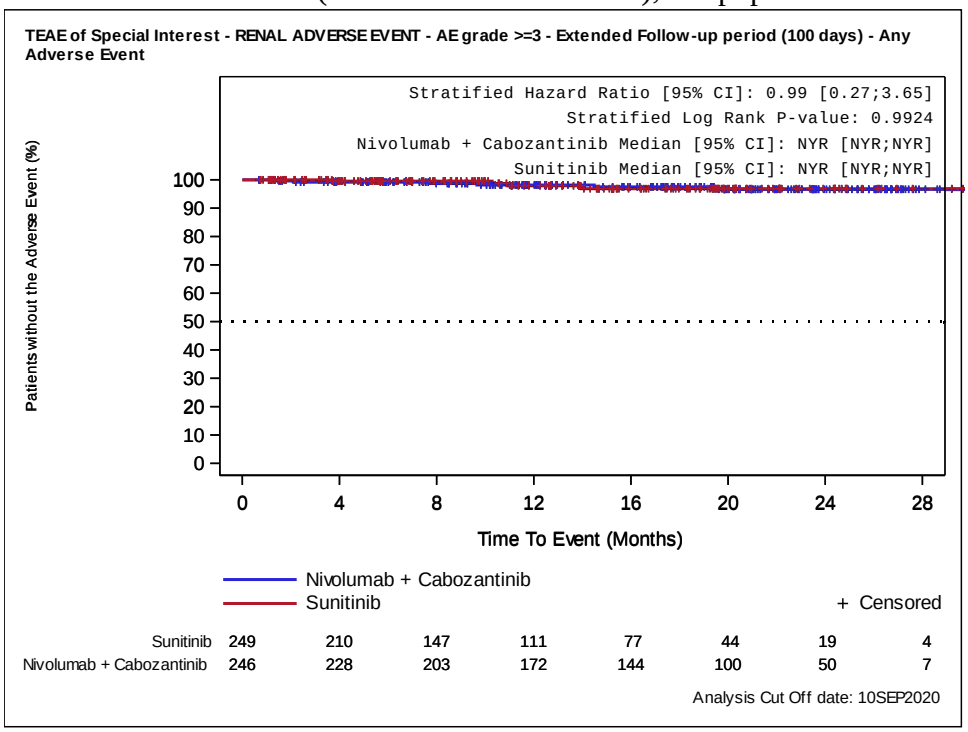


Abbildung 212: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) von besonderem Interesse (Renale Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D2

Schwerwiegende renale UE von besonderem Interesse

Bei 4 Patienten (1,3 %) (30 Tage Nachverfolgung) bzw. 5 Patienten (1,6 %) (100 Tage Nachverfolgung) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und 6 Patienten (1,9 %) (30 Tage Nachverfolgung) bzw. 7 Patienten (2,2 %) (100 Tage Nachverfolgung) im Sunitinib-Arm mindestens ein schwerwiegendes renales UE auf. Somit war der Anteil an Patienten mit Ereignis für die Kombinationstherapie vergleichbar. Die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten schwerwiegenden renalen UE war in beiden Armen und für beide Nachverfolgungsdauern jeweils n.e. [n.e.; n.e.] Monate. Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich im Cabozantinib + Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine Reduktion des Risikos für das Auftreten eines schwerwiegendes renalen UE um 46 % (HR [95%-KI]: 0,54 [0,15; 1,93]) bei einer Nachverfolgung um 30 Tage und um 43 % (HR [95%-KI]: 0,57 [0,18; 1,80]) bei einer Nachverfolgung um 100 Tage. Abbildung 213 und Abbildung 214 stellt die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum ersten schwerwiegenden renalen UE für den Datenschnitt vom 10.09.2020 für beide Nachbeobachtungsdauern dar.

Die Ergebnisse in Subpopulation D1 sind entgegengerichtet und in Subpopulation D2 gleichgerichtet.

In Subpopulation D1 trat bis zum 10. September 2020 bei 2 Patienten (2,7 %) (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgung) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und 1 Patienten (1,4 %) (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgung) im Sunitinib-Arm mindestens ein schwerwiegendes renales UE auf. Somit war der Anteil an Patienten mit Ereignis für die Kombinationstherapie höher. Die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten schwerwiegenden renalen UE war in beiden Armen und für beide Nachverfolgungsdauern jeweils n.e. [n.e.; n.e.] Monate. Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich im Cabozantinib +Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine Erhöhung des Risikos für das Auftreten eines schwerwiegenden renalen UE um 61 % (HR [95%-KI]: 1,61 [0,15; 17,72]) bei einer Nachverfolgung um 30 Tage und um 79 % (HR [95%-KI]: 1,79 [0,16; 19,72]) bei einer Nachverfolgung um 100 Tage. Abbildung 215 und Abbildung 216 stellt die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum ersten schwerwiegenden renalen UE für den Datenschnitt vom 10.09.2020 für beide Nachbeobachtungsdauern dar.

In Subpopulation D2 trat bis zum 10. September 2020 bei 2 Patienten (0,8 %) (30 Tage Nachverfolgung) bzw. 3 Patienten (1,2 %) (100 Tage Nachverfolgung) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und 5 Patienten (2,0 %) (30 Tage Nachverfolgung) bzw. 6 Patienten (2,4 %) (100 Tage Nachverfolgung) im Sunitinib-Arm mindestens ein schwerwiegendes renales UE auf. Somit war der Anteil an Patienten mit Ereignis für die Kombinationstherapie geringer. Die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten schwerwiegenden renalen UE war in beiden Armen und für beide Nachverfolgungsdauern jeweils n.e. [n.e.; n.e.] Monate. Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich im Cabozantinib +Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine Reduktion des Risikos für das Auftreten eines schwerwiegendes renalen UE um 67 % (HR [95%-KI]: 0,33 [0,06; 1,69]) bei einer Nachverfolgung um 30 Tage und um 62 % (HR [95%-KI]: 0,38 [0,09; 1,53]) bei einer Nachverfolgung um 100 Tage. Abbildung 217 und Abbildung

218 stellt die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum ersten schwerwiegenden renalen UE für den Datenschnitt vom 10.09.2020 für beide Nachbeobachtungsdauern dar.

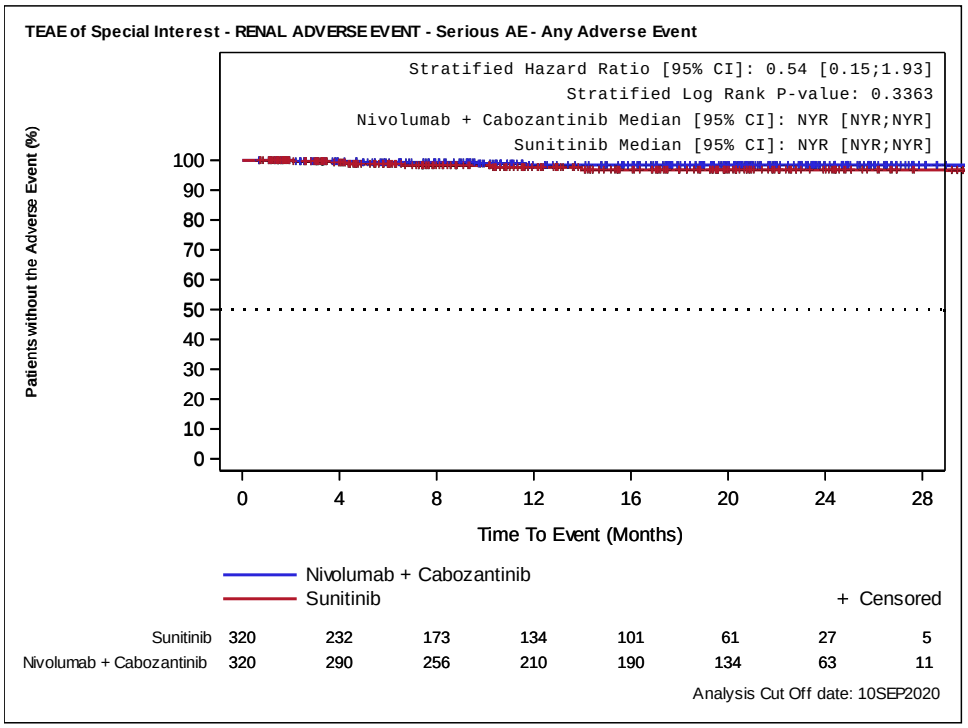


Abbildung 213: Kaplan-Meier-Plot für schwerwiegende UE von besonderem Interesse (Renale Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Gesamtpopulation

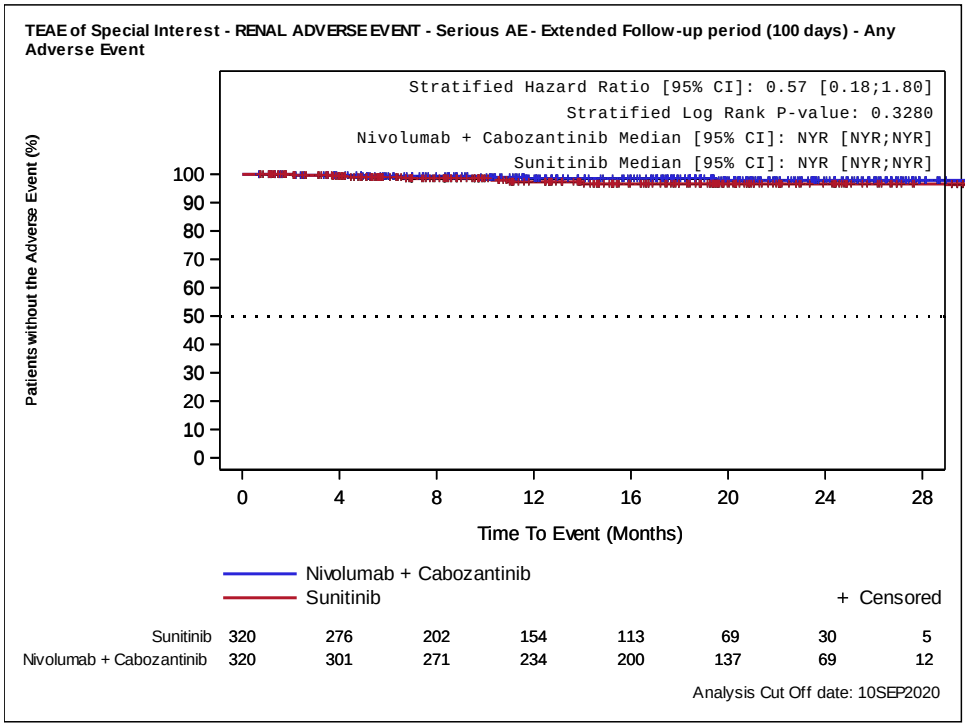


Abbildung 214: Kaplan-Meier-Plot für schwerwiegende UE von besonderem Interesse (Renale Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Gesamtpopulation

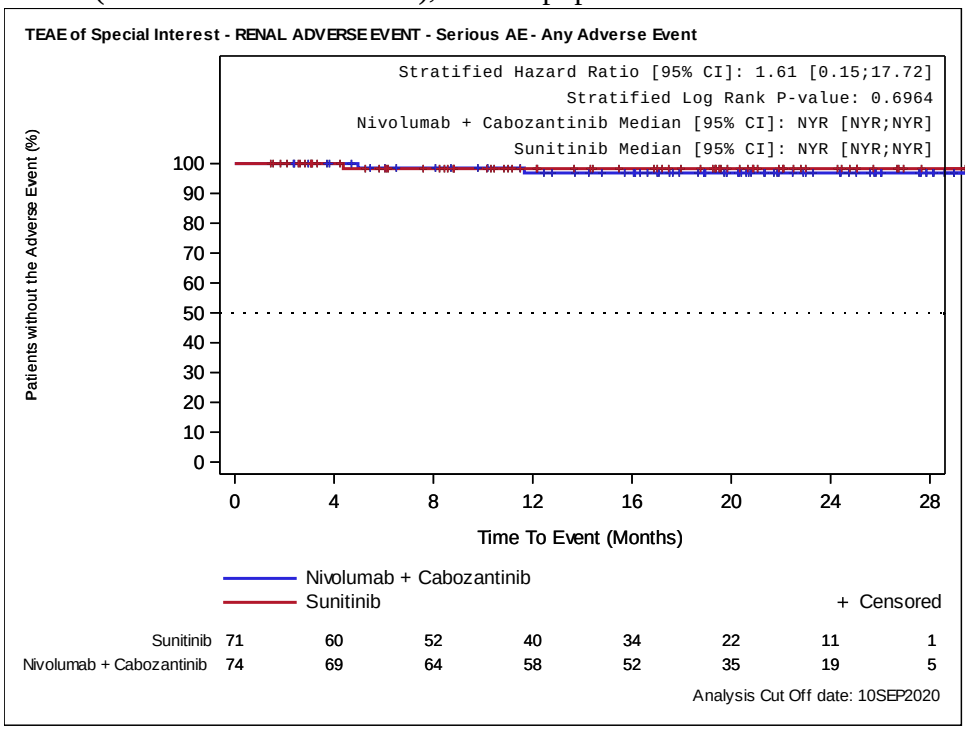


Abbildung 215: Kaplan-Meier-Plot für schwerwiegende UE von besonderem Interesse (Renale Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D1

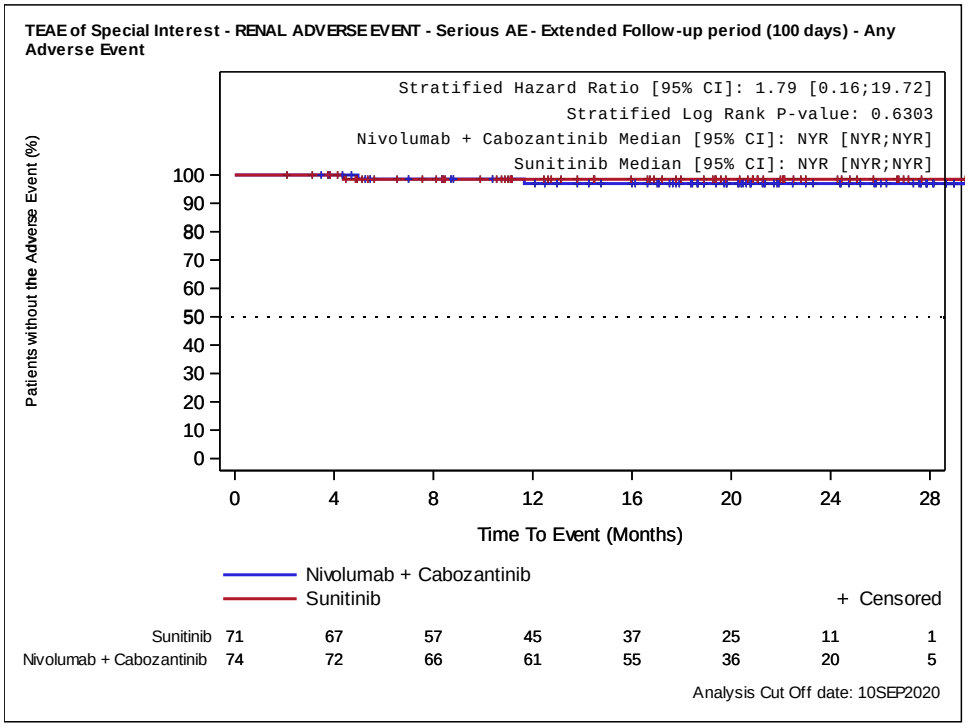


Abbildung 216: Kaplan-Meier-Plot für schwerwiegende UE von besonderem Interesse (Renale Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D1

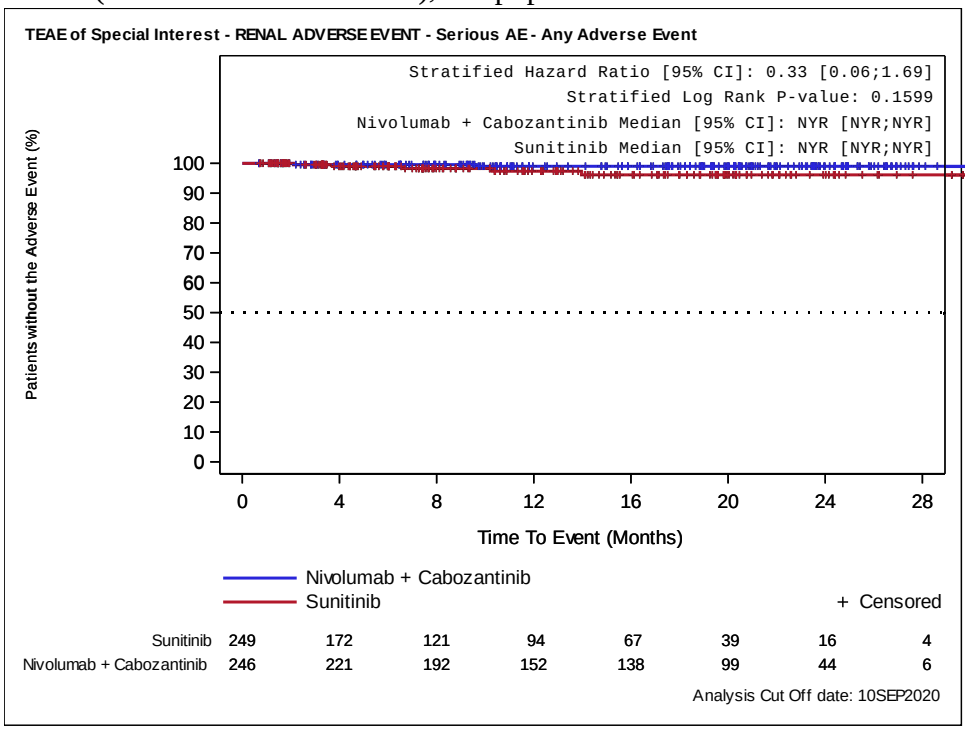


Abbildung 217: Kaplan-Meier-Plot für schwerwiegende UE von besonderem Interesse (Renale Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D2

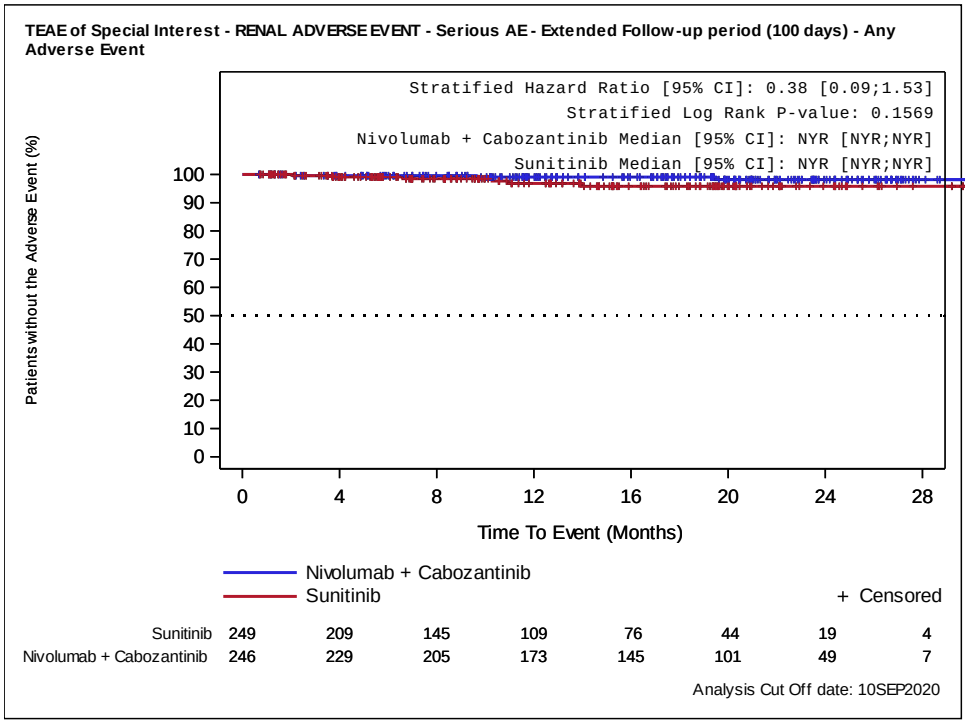


Abbildung 218: Kaplan-Meier-Plot für schwerwiegende UE von besonderem Interesse (Renale Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D2

Tabelle 4-39: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Dermale Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie/ Datenschnitt	Cabozantinib+Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
CheckMate 9ER (CA2099ER)								
Datenschnitt vom 10.09.2020, Sicherheits-Population								
Nachverfolgungsperiode: 30 Tage								
Gesamtpopulation								
Alle UE	320	218 (68,1)	2,60 [2,17; 3,55]	320	161 (50,3)	6,05 [4,17; 7,66]	0,0007	1,43 [1,16; 1,76]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	320	35 (10,9)	n.e. [n.e.; n.e.]	320	26 (8,1)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,7086	1,10 [0,66; 1,84]
Schwerwiegende UE	320	7 (2,2)	n.e. [n.e.; n.e.]	320	0 (0,0)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,0255	>99,99 [<0,01; n.b.]

Studie/ Datenschnitt	Cabozantinib+Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
Subpopulation D1								
Alle UE	74	55 (74,3)	2,38 [1,87; 4,44]	71	46 (64,8)	4,40 [2,79; 7,66]	0,1946	1,31 [0,88; 1,95]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	74	9 (12,2)	n.e. [n.e.; n.e.]	71	10 (14,1)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,5298	0,75 [0,30; 1,85]
Schwerwiegende UE	74	4 (5,4)	n.e. [n.e.; n.e.]	71	0 (0,0)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,0577	>99,99 [<0,01; n.b.]
Subpopulation D2								
Alle UE	246	163 (66,3)	2,96 [2,20; 4,11]	249	115 (46,2)	6,08 [4,37; 11,60]	0,0016	1,47 [1,16; 1,88]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	246	26 (10,6)	n.e. [n.e.; n.e.]	249	16 (6,4)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,3787	1,33 [0,71; 2,49]
Schwerwiegende UE	246	3 (1,2)	n.e. [n.e.; n.e.]	249	0 (0,0)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,2314	>99,99 [<0,01; n.b.]
Nachverfolgungsperiode: 100 Tage								
Gesamtpopulation								
Alle UE	320	218 (68,1)	2,60 [2,17; 3,55]	320	166 (51,9)	6,31 [5,06; 9,69]	0,0003	1,45 [1,19; 1,79]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	320	35 (10,9)	n.e. [n.e.; n.e.]	320	26 (8,1)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,4982	1,19 [0,72; 1,99]
Schwerwiegende UE	320	7 (2,2)	n.e. [n.e.; n.e.]	320	0 (0,0)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,0166	>99,99 [<0,01; n.b.]
Subpopulation D1								
Alle UE	74	55 (74,3)	2,38 [1,87; 4,44]	71	47 (66,2)	5,78 [2,79; 8,05]	0,1732	1,32 [0,89; 1,96]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	74	9 (12,2)	n.e. [n.e.; n.e.]	71	10 (14,1)	n,e. [n.e.; n.e.]	0,5690	0,77 [0,31; 1,90]
Schwerwiegende UE	74	4 (5,4)	n.e. [n.e.; n.e.]	71	0 (0,0)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,0556	>99,99 [<0,01; n.b.]
Subpopulation D2								
Alle UE	246	163 (66,3)	2,96 [2,20; 4,14]	249	119 (47,8)	7,49 [5,32; 13,17]	0,0008	1,51 [1,19; 1,91]

Studie/ Datenschnitt	Cabozantinib+Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	246	26 (10,6)	n.e. [n.e.; n.e.]	249	16 (6,4)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,2292	1,47 [0,78; 2,74]
Schwerwiegende UE	246	3 (1,2)	n.e. [n.e.; n.e.]	249	0 (0,0)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,1484	>99,99 [<0,01; n.b.]

[1]: Median und 95 % KI wurden mittels eines unstratifizierten Produkt-Limit-Schätzer-Überlebensmodell geschätzt.

[2]: Der P-Wert basiert auf einem stratifizierten Log-Rank-Test nach IMDC-Prognose-Risiko-Score (0, 1 – 2, 3 –6), PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt) und Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für die Gesamtpopulation) bzw. nach PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt) und Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für Subpopulation D1) bzw. nach IMDC-Prognose-Risiko-Score (1 – 2, 3 –6), PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt) und Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für Subpopulation D2).

[3]: Die Hazard Ratio basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate), stratifiziert nach dem prognostischen IMDC-Risiko-Score (0, 1 – 2, 3 – 6), der PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 % versus < 1 %, unbestimmt) und der Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt), wie im IRT eingegeben (für die Gesamtpopulation) bzw. nach PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt) und Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für Subpopulation D1) bzw. nach IMDC-Prognose-Risiko-Score (1 – 2, 3 –6), PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt) und Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für Subpopulation D2) und war relativ zur Sunitinib-Gruppe mit < 1 zugunsten der Cabozantinib + Nivolumab-Gruppe.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; n.e.: nicht erreicht.; UE: Unerwünschtes Ereignis;

Die nachfolgend beschriebenen Ergebnisse zum Endpunkt dermale UE von besonderem Interesse beziehen sich auf Datenschnitt vom 10. September 2020. Die Darstellung der Analysen erfolgt in

Tabelle 4-39. Generell zeigten die Auswertungen zum Datenschnitt vom 10. September 2020 ähnliche Ergebnisse wie der Datenschnitt vom 30. März 2020, was für eine hohe Robustheit der Ergebnisse spricht.

Alle dermalen UE von besonderem Interesse

Bei 218 Patienten (68,1 %) (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgung) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und 161 Patienten (50,3 %) (30 Tage Nachverfolgung) bzw. 166 Patienten (51,9 %) (100 Tage Nachverfolgung) im Sunitinib-Arm trat bis zum 10. September 2020 mindestens ein dermales UE auf. Somit war der Anteil an Patienten mit Ereignis für die Kombinationstherapie höher und die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten dermalen UE im Cabozantinib + Nivolumab-Arm mit 2,60 [2,17; 3,55] Monaten (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgung) kürzer als im Sunitinib-Arm mit 6,05 [4,17; 7,66] Monaten (30 Tage

Nachverfolgung) bzw. 6,31 [5,06; 9,69] Monaten (100 Tage Nachverfolgung). Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich somit im Cabozantinib +Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine signifikante Erhöhung des Risikos für das Auftreten eines dermalen UE um 43 % (HR [95%-KI]: 1,43 [1,16; 1,76]) bei einer Nachverfolgung um 30 Tage und um 45 % (HR [95%-KI]: 1,45 [1,19; 1,79]) bei einer Nachverfolgung um 100 Tage. Abbildung 201 und Abbildung 202 stellt die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum ersten dermalen UE für den Datenschnitt vom 10.09.2020 für beide Nachbeobachtungsdauern dar.

Die Ergebnisse in den beiden Subpopulationen D1 und D2 sind gleichgerichtet.

In Subpopulation D1 trat bis zum 10. September 2020 bei 55 Patienten (74,3 %) (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgung) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und 46 Patienten (64,8 %) (30 Tage Nachverfolgung) bzw. 47 Patienten (66,2 %) (100 Tage Nachverfolgung) im Sunitinib-Arm mindestens ein dermales UE auf. Somit war der Anteil an Patienten mit Ereignis für die Kombinationstherapie höher und die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten dermalen UE im Cabozantinib + Nivolumab-Arm mit 2,38 [1,87; 4,44] Monaten (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgung) kürzer als im Sunitinib-Arm mit 4,40 [2,79; 7,66] Monaten (30 Tage Nachverfolgung) bzw. 5,78 [2,79; 8,05] Monaten (100 Tage Nachverfolgung). Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich somit im Cabozantinib +Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine Erhöhung des Risikos für das Auftreten eines dermalen UE um 31 % (HR [95%-KI]: 1,31 [0,88; 1,95]) bei einer Nachverfolgung um 30 Tage und um 32 % (HR [95%-KI]: 1,32 [0,89; 1,96]) bei einer Nachverfolgung um 100 Tage. Abbildung 203 und Abbildung 204 stellt die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum ersten dermalen UE für den Datenschnitt vom 10.09.2020 für beide Nachbeobachtungsdauern dar.

In Subpopulation D2 trat bis zum 10. September 2020 bei 163 Patienten (66,3 %) (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgung) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und 115 Patienten (46,2 %) (30 Tage Nachverfolgung) bzw. 119 Patienten (47,8 %) (100 Tage Nachverfolgung) im Sunitinib-Arm mindestens ein dermales UE auf. Somit war der Anteil an Patienten mit Ereignis für die Kombinationstherapie höher und die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten dermalen UE im Cabozantinib + Nivolumab-Arm mit 2,96 [2,20; 4,11] Monaten (30 Tage Nachverfolgung) bzw. 2,96 [2,20; 4,14] Monaten (100 Tage Nachverfolgung) kürzer als im Sunitinib-Arm mit 6,08 [4,37; 11,60] Monaten (30 Tage Nachverfolgung) bzw. 7,49 [5,32; 13,17] Monaten (100 Tage Nachverfolgung). Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich somit im Cabozantinib +Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine signifikante Erhöhung des Risikos für das Auftreten eines dermalen UE um 47 % (HR [95%-KI]: 1,47 [1,16; 1,88]) bei einer Nachverfolgung um 30 Tage und um 51 % (HR [95%-KI]: 1,51 [1,19; 1,91]) bei einer Nachverfolgung um 100 Tage. Abbildung 205 und Abbildung 206 stellt die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum ersten dermalen UE für den Datenschnitt vom 10.09.2020 für beide Nachbeobachtungsdauern dar.

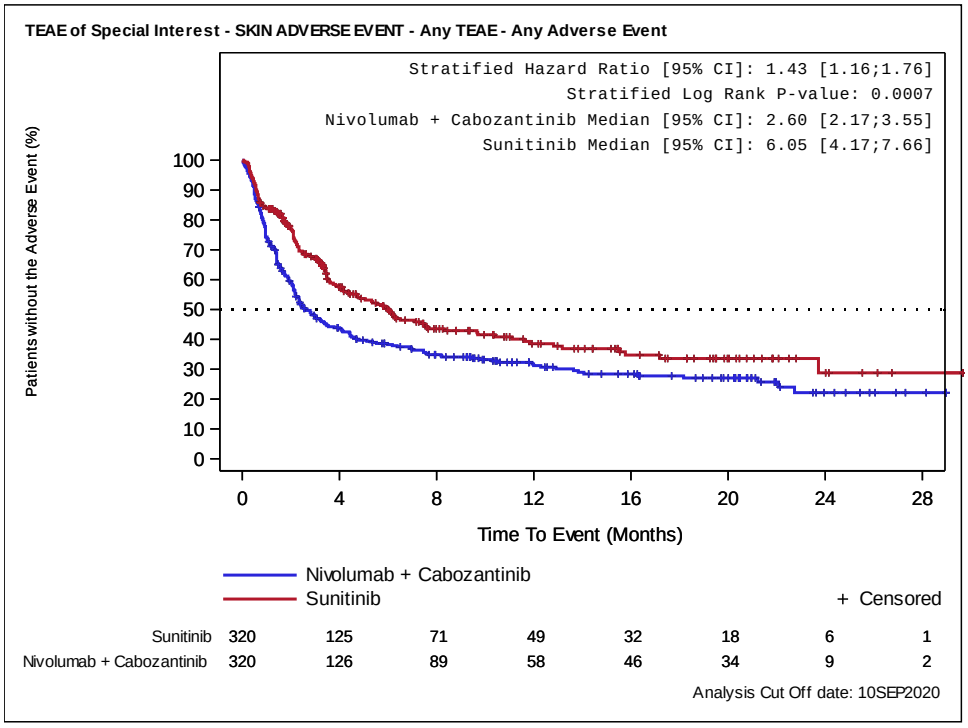


Abbildung 219: Kaplan-Meier-Plot für alle UE von besonderem Interesse (Dermale Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Gesamtpopulation

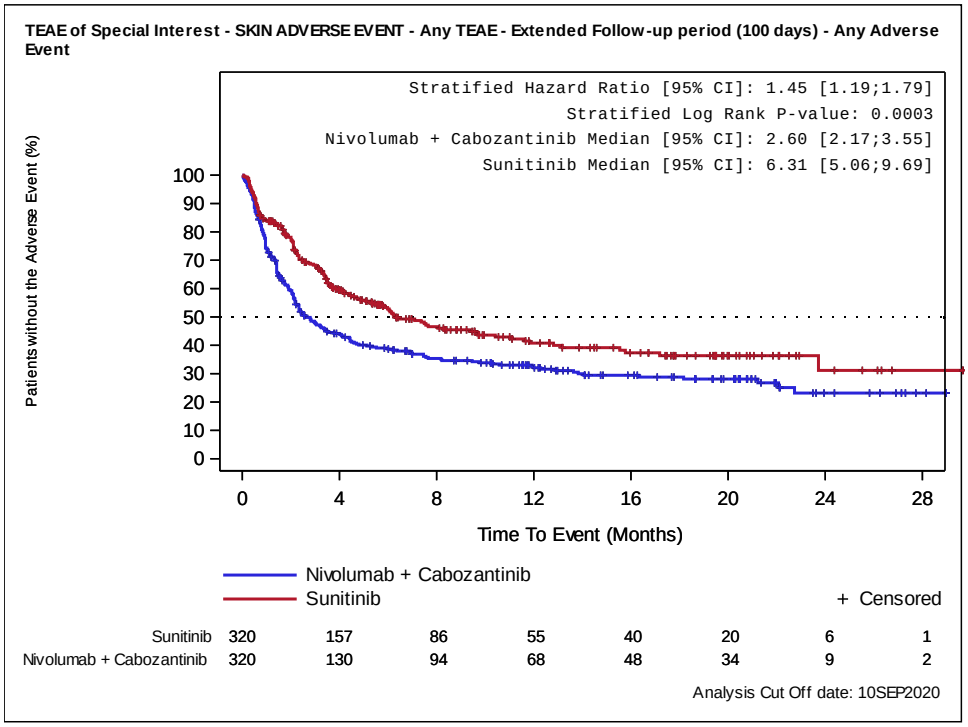


Abbildung 220: Kaplan-Meier-Plot für alle UE von besonderem Interesse (Dermale Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Gesamtpopulation

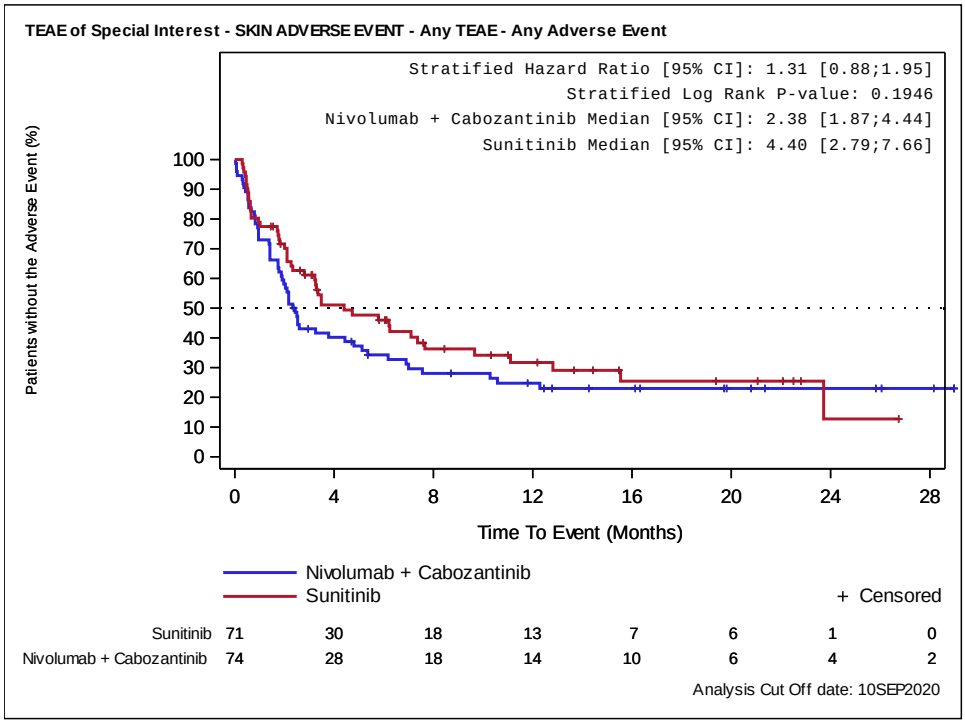


Abbildung 221: Kaplan-Meier-Plot für alle UE von besonderem Interesse (Dermale Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D1

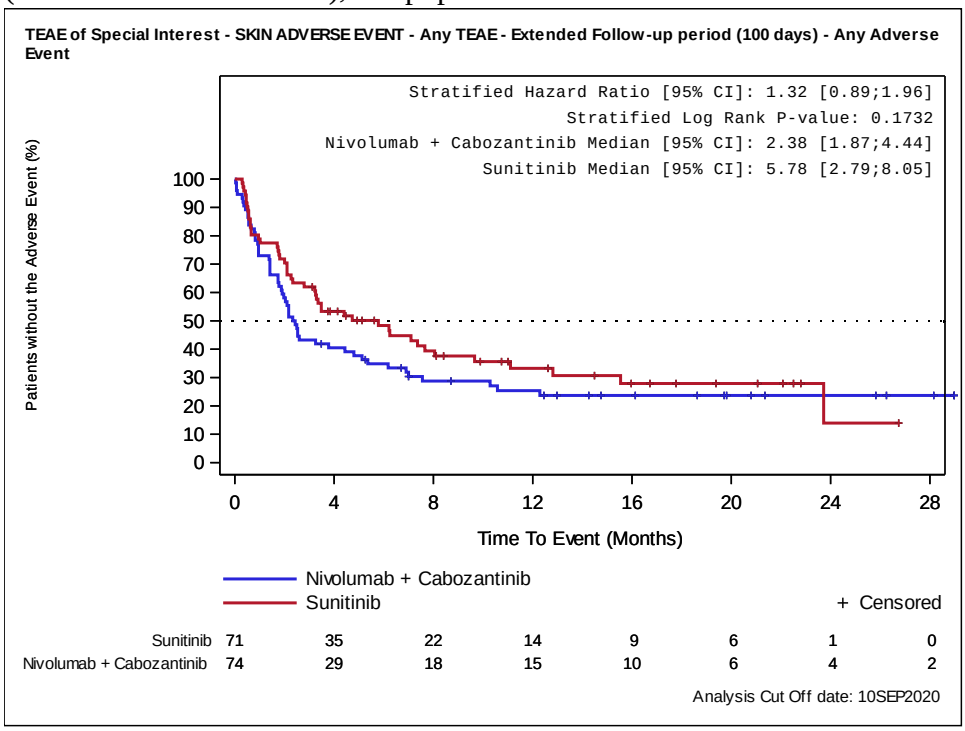


Abbildung 222: Kaplan-Meier-Plot für alle UE von besonderem Interesse (Dermale Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D1

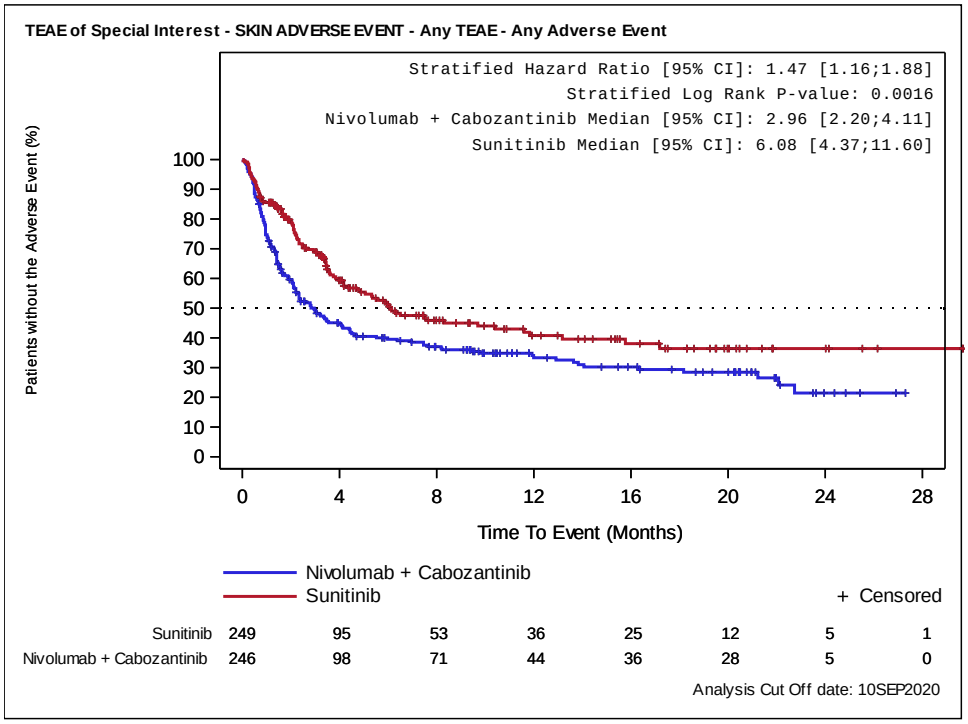


Abbildung 223: Kaplan-Meier-Plot für alle UE von besonderem Interesse (Dermale Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D2

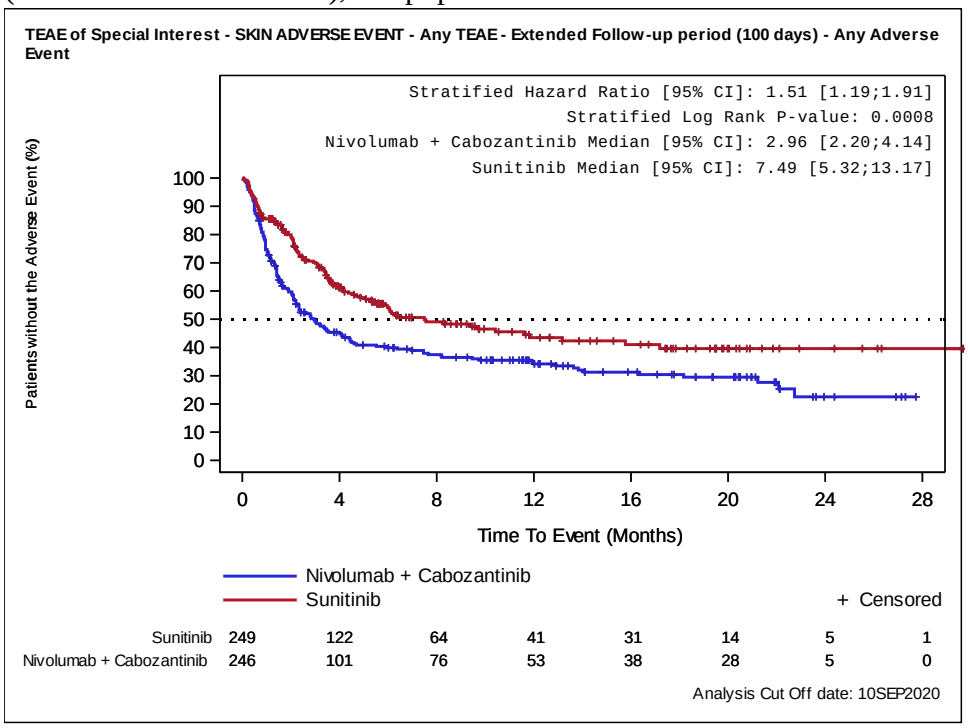


Abbildung 224: Kaplan-Meier-Plot für alle UE von besonderem Interesse (Dermale Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D2

Schwere dermale UE (CTCAE-Grad ≥ 3) von besonderem Interesse

Bei 35 Patienten (10,9 %) (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgung) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und 26 Patienten (8,1 %) (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgung) im Sunitinib-Arm trat bis zum 10. September 2020 mindestens ein schweres dermales UE (CTCAE-Grad ≥ 3) auf. Somit war der Anteil an Patienten mit Ereignis für die Kombinationstherapie höher. Die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten schweren dermalen UE (CTCAE-Grad ≥ 3) war in beiden Armen und für beide Nachverfolgungsdauern jeweils n.e. [n.e.; n.e.] Monate. Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich im Cabozantinib +Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine Erhöhung des Risikos für das Auftreten eines schweren dermalen UE (CTCAE-Grad ≥ 3) um 10 % (HR [95%-KI]: 1,10 [0,66; 1,84]) bei einer Nachverfolgung um 30 Tage und um 19 % (HR [95%-KI]: 1,19 [0,72; 1,99]) bei einer Nachverfolgung um 100 Tage. Abbildung 207 und Abbildung 208 stellt die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum ersten schweren dermalen UE (CTCAE-Grad ≥ 3) für den Datenschnitt vom 10.09.2020 für beide Nachbeobachtungsdauern dar.

Die Ergebnisse in Subpopulation D1 sind entgegengerichtet und in Subpopulation D2 gleichgerichtet.

In Subpopulation D1 trat bis zum 10. September 2020 bei 9 Patienten (12,2 %) (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgung) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und 10 Patienten (14,1 %) (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgung) im Sunitinib-Arm mindestens ein schweres dermales UE (CTCAE-Grad ≥ 3) auf. Somit war der Anteil an Patienten mit Ereignis für die Kombinationstherapie geringer. Die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten schweren dermalen UE (CTCAE-Grad ≥ 3) war in beiden Armen und für beide Nachverfolgungsdauern jeweils n.e. [n.e.; n.e.] Monate. Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich im Cabozantinib +Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine Reduktion des Risikos für das Auftreten eines schweren dermalen UE (CTCAE-Grad ≥ 3) um 25 % (HR [95%-KI]: 0,75 [0,30; 1,85]) bei einer Nachverfolgung um 30 Tage und um 23 % (HR [95%-KI]: 0,77 [0,31; 1,90]) bei einer Nachverfolgung um 100 Tage. Abbildung 209 und Abbildung 210 stellt die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum ersten schweren dermalen UE (CTCAE-Grad ≥ 3) für den Datenschnitt vom 10.09.2020 für beide Nachbeobachtungsdauern dar.

In Subpopulation D2 trat bis zum 10. September 2020 bei 26 Patienten (10,6 %) (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgung) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und 16 Patienten (6,4 %) (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgung) im Sunitinib-Arm mindestens ein schweres dermales UE (CTCAE-Grad ≥ 3) auf. Somit war der Anteil an Patienten mit Ereignis für die Kombinationstherapie höher. Die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten schweren dermalen UE (CTCAE-Grad ≥ 3) war in beiden Armen und für beide Nachverfolgungsdauern jeweils n.e. [n.e.; n.e.] Monate. Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich im Cabozantinib +Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine Erhöhung des Risikos für das Auftreten eines schweren dermalen UE (CTCAE-Grad ≥ 3) um 33 % (HR [95%-KI]: 1,33 [0,71; 2,49]) bei einer Nachverfolgung um 30 Tage und um 47 % (HR [95%-KI]: 1,47 [0,78; 2,74]) bei einer Nachverfolgung um 100 Tage. Abbildung 211 und Abbildung 212 stellt die Kaplan-Meier-

Kurven für die Zeit bis zum ersten schweren dermalen UE (CTCAE-Grad ≥ 3) für den Datenschnitt vom 10.09.2020 für beide Nachbeobachtungsdauern dar.

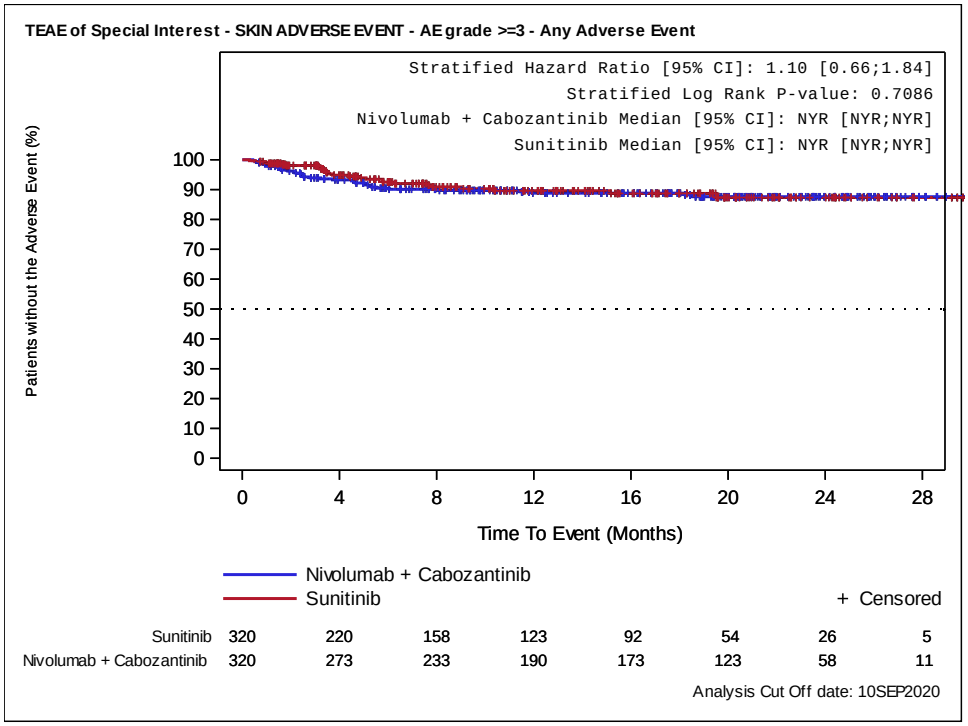


Abbildung 225: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) von besonderem Interesse (Dermale Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Gesamtpopulation

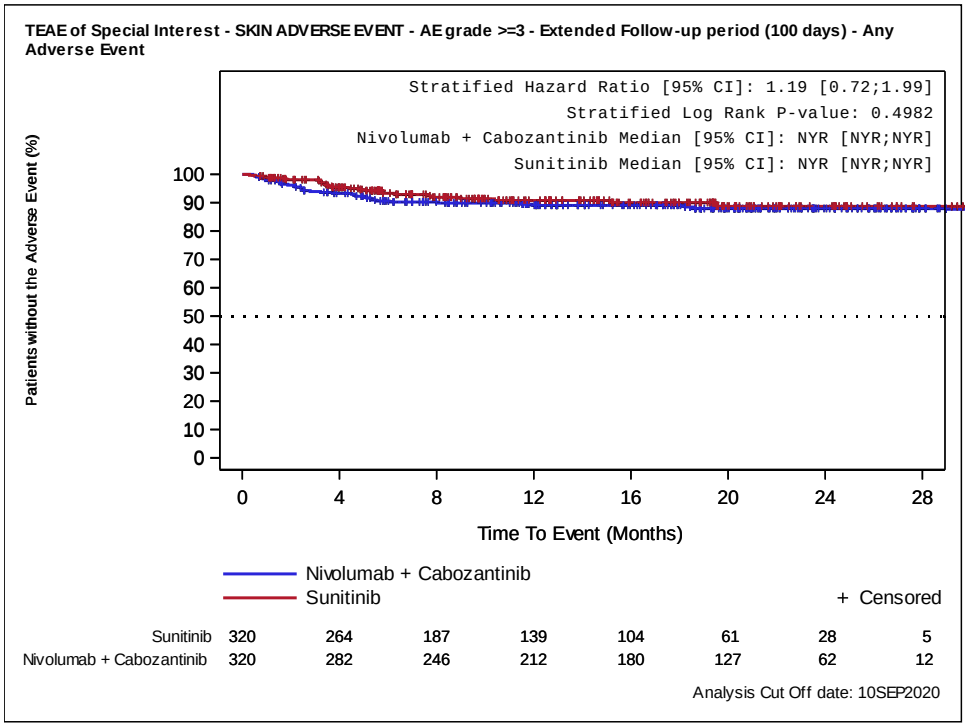


Abbildung 226: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) von besonderem Interesse (Dermale Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Gesamtpopulation

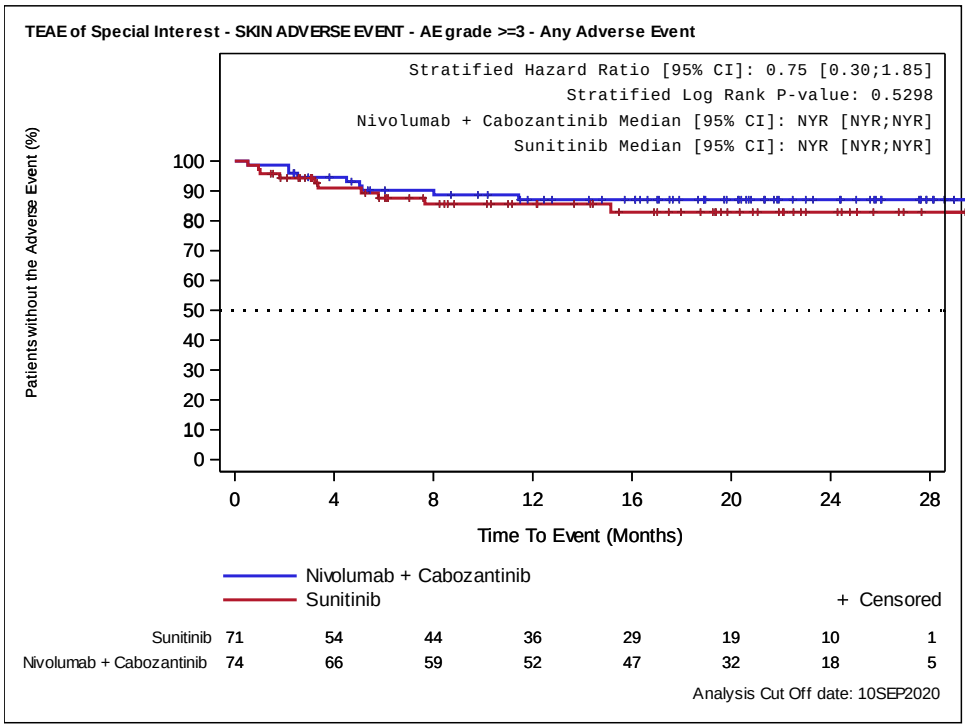


Abbildung 227: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) von besonderem Interesse (Dermale Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D1

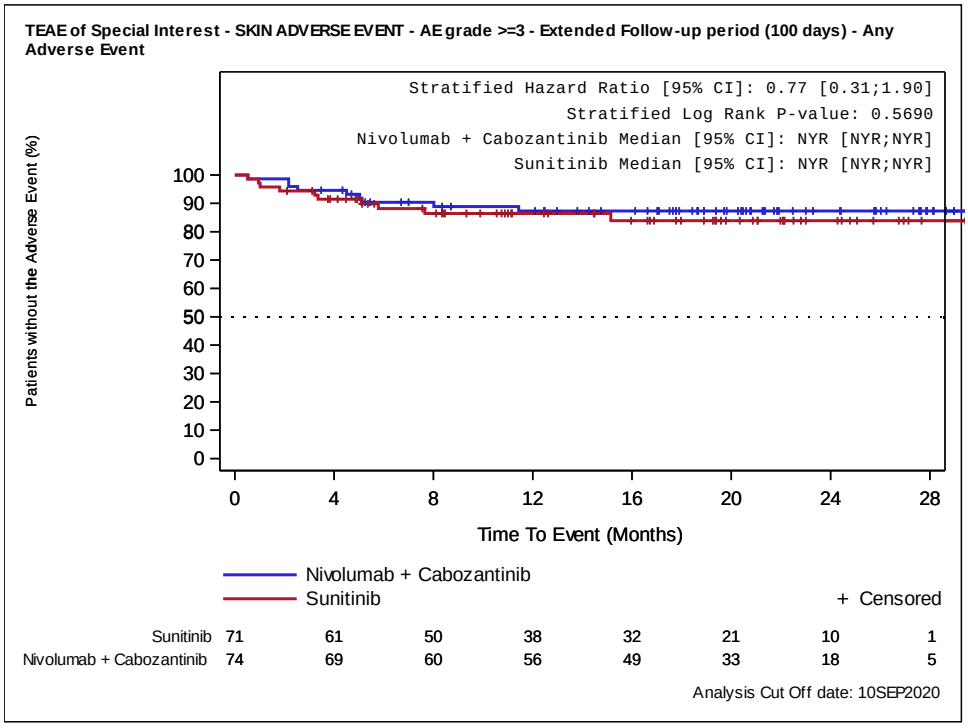


Abbildung 228: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) von besonderem Interesse (Dermale Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D1

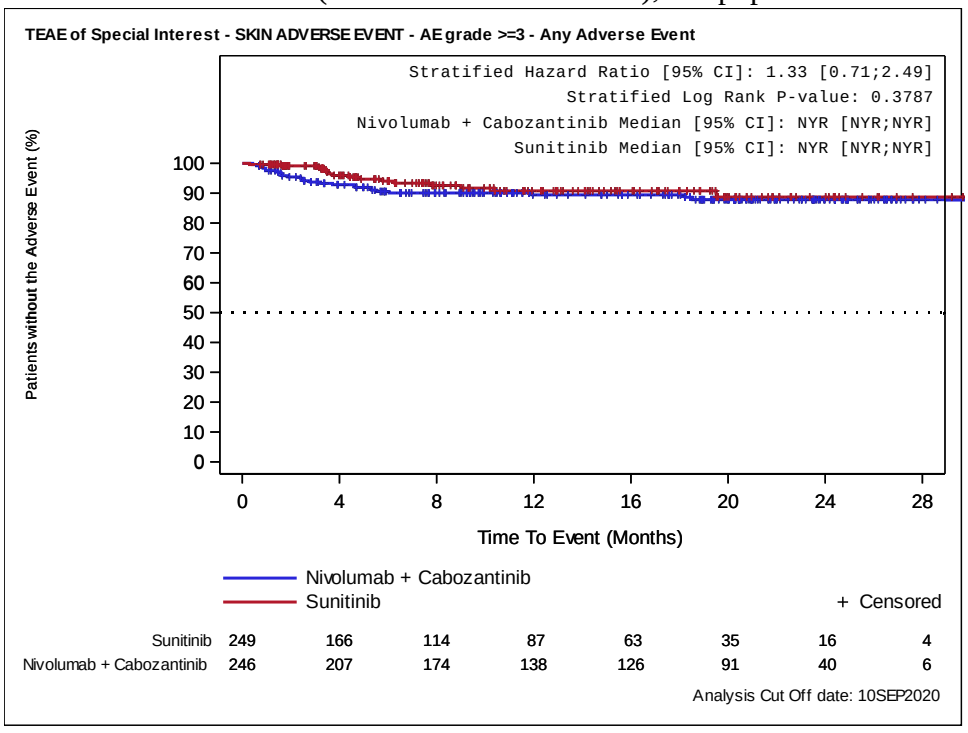


Abbildung 229: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) von besonderem Interesse (Dermale Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D2

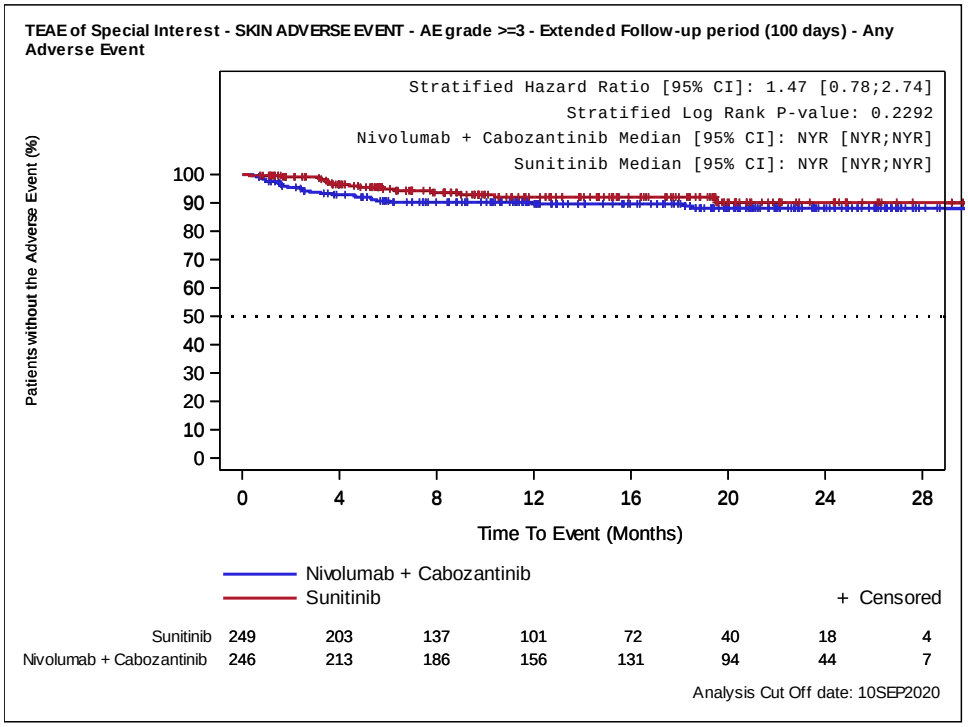


Abbildung 230: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) von besonderem Interesse (Dermale Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D2

Schwerwiegende dermale UE von besonderem Interesse

Bei 7 Patienten (2,2 %) (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgung) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und bei 0 Patienten (0 %) (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgung) im Sunitinib-Arm mindestens ein schwerwiegendes dermales UE auf. Somit war der Anteil an Patienten mit Ereignis für die Kombinationstherapie höher. Die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten schwerwiegenden dermalen UE war in beiden Armen und für beide Nachverfolgungsdauern jeweils n.e. [n.e.; n.e.] Monate. Unter Berücksichtigung der geringen Ereignisraten ergab sich somit im Cabozantinib +Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine Erhöhung des Risikos für das Auftreten eines schwerwiegendes dermalen UE (HR [95%-KI]: >99,99[<0,01; n.b.] bei einer Nachverfolgung um 30 Tage bzw. 100 Tage). Abbildung 213 und Abbildung 214 stellt die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum ersten schwerwiegenden dermalen UE für den Datenschnitt vom 10.09.2020 für beide Nachbeobachtungsdauern dar.

Die Ergebnisse in den beiden Subpopulationen D1 und D2 sind gleichgerichtet.

In Subpopulation D1 trat bis zum 10. September 2020 bei 4 Patienten (5,4 %) (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgung) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und bei 0 Patienten (0 %) (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgung) im Sunitinib-Arm mindestens ein schwerwiegendes dermales UE auf. Somit war der Anteil an Patienten mit Ereignis für die Kombinationstherapie höher. Die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten schwerwiegenden dermalen UE war in beiden Armen und für beide Nachverfolgungsdauern jeweils n.e. [n.e.; n.e.] Monate. Unter

Berücksichtigung der geringen Ereignisraten ergab sich somit im Cabozantinib +Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine Erhöhung des Risikos für das Auftreten eines schwerwiegendes dermalen UE (HR [95%-KI]: >99,99[<0,01; n.b.] bei einer Nachverfolgung um 30 Tage bzw. 100 Tage). Abbildung 233 und Abbildung 234 stellt die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum ersten schwerwiegenden dermalen UE für den Datenschnitt vom 10.09.2020 für beide Nachbeobachtungsdauern dar.

In Subpopulation D2 trat bis zum 10. September 2020 bei 3 Patienten (1,2 %) (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgung) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und bei 0 Patienten (0 %) (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgung) im Sunitinib-Arm mindestens ein schwerwiegendes dermales UE auf. Somit war der Anteil an Patienten mit Ereignis für die Kombinationstherapie höher. Die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten schwerwiegenden dermalen UE war in beiden Armen und für beide Nachverfolgungsdauern jeweils n.e. [n.e.; n.e.] Monate. Unter Berücksichtigung der geringen Ereignisraten ergab sich somit im Cabozantinib +Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine Erhöhung des Risikos für das Auftreten eines schwerwiegendes dermalen UE (HR [95%-KI]: >99,99[<0,01; n.b.] bei einer Nachverfolgung um 30 Tage bzw. 100 Tage). Abbildung 235 und Abbildung 236 stellt die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum ersten schwerwiegenden dermalen UE für den Datenschnitt vom 10.09.2020 für beide Nachbeobachtungsdauern dar.

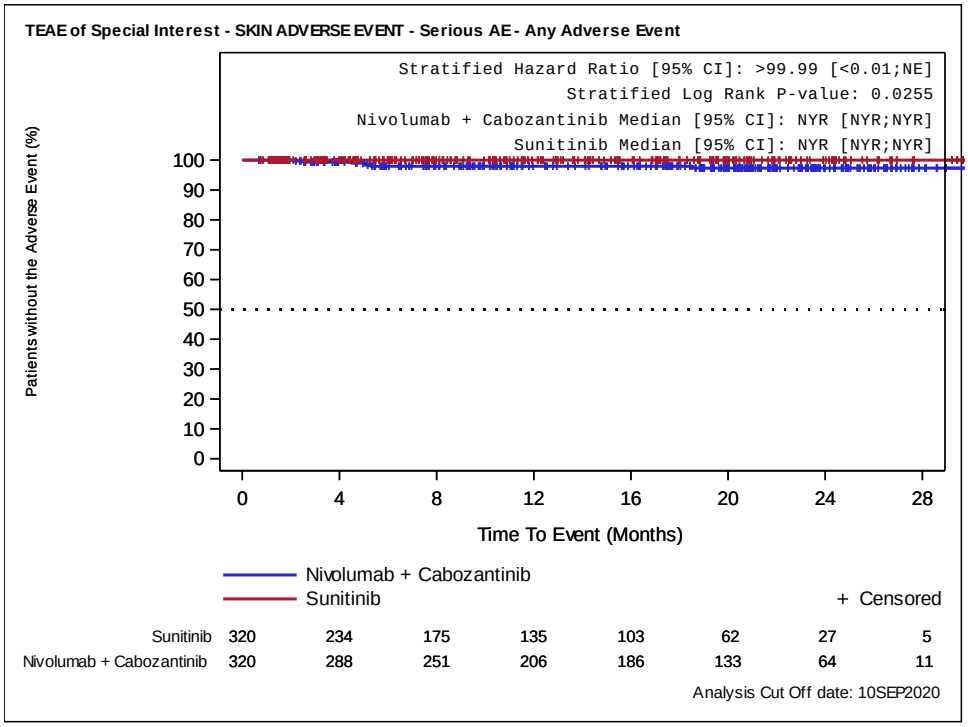


Abbildung 231: Kaplan-Meier-Plot für schwerwiegende UE von besonderem Interesse (Dermale Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Gesamtpopulation

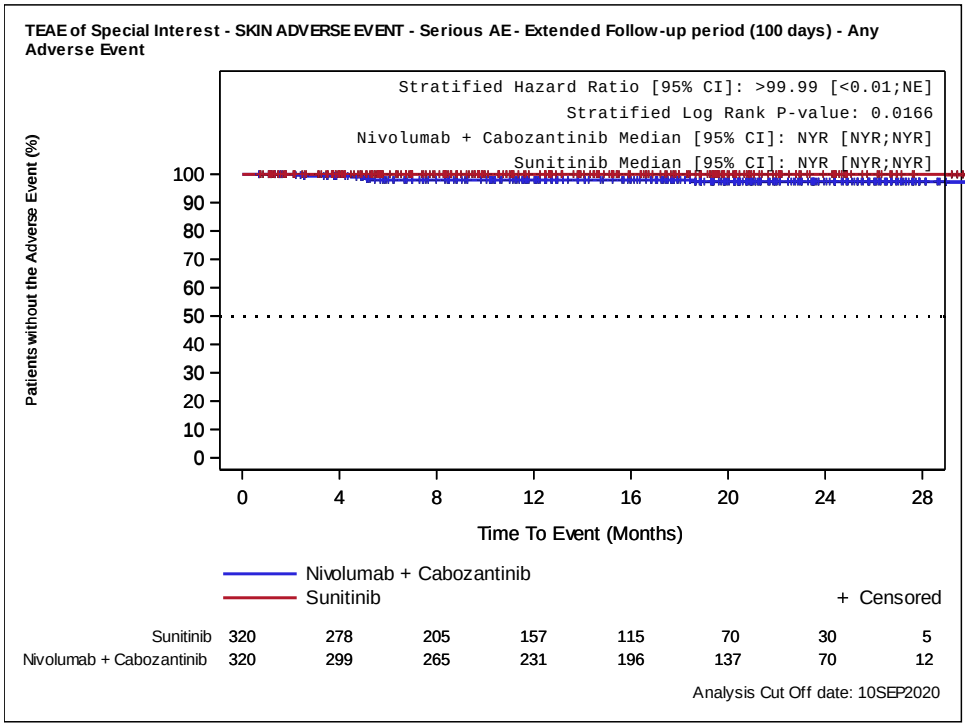


Abbildung 232: Kaplan-Meier-Plot für schwerwiegende UE von besonderem Interesse (Dermale Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Gesamtpopulation

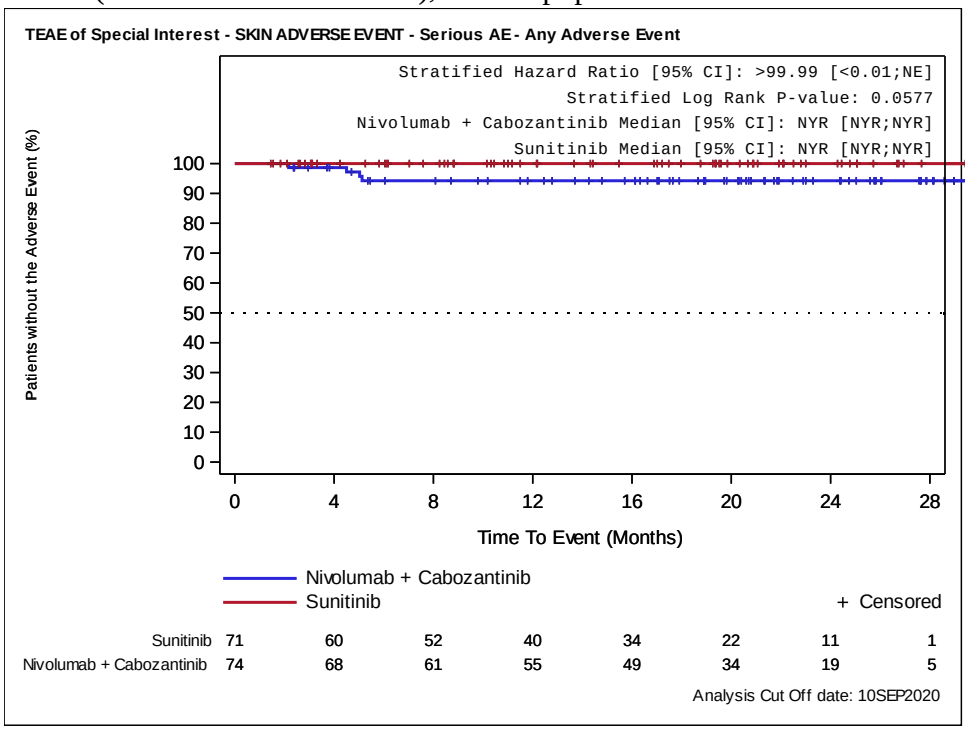


Abbildung 233: Kaplan-Meier-Plot für schwerwiegende UE von besonderem Interesse (Dermale Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D1

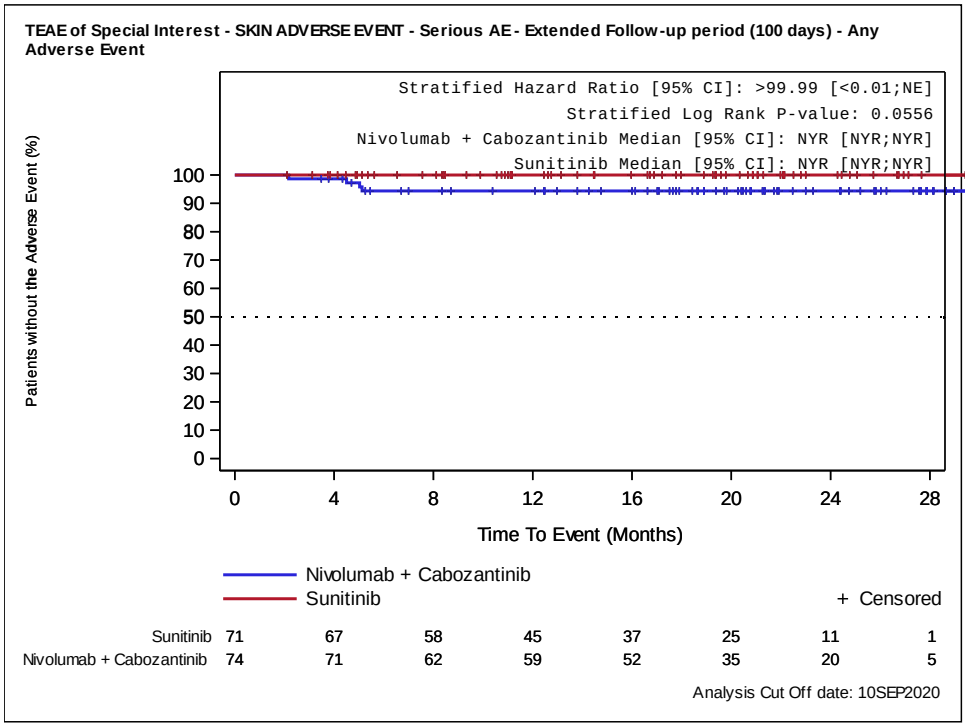


Abbildung 234: Kaplan-Meier-Plot für schwerwiegende UE von besonderem Interesse (Dermale Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D1

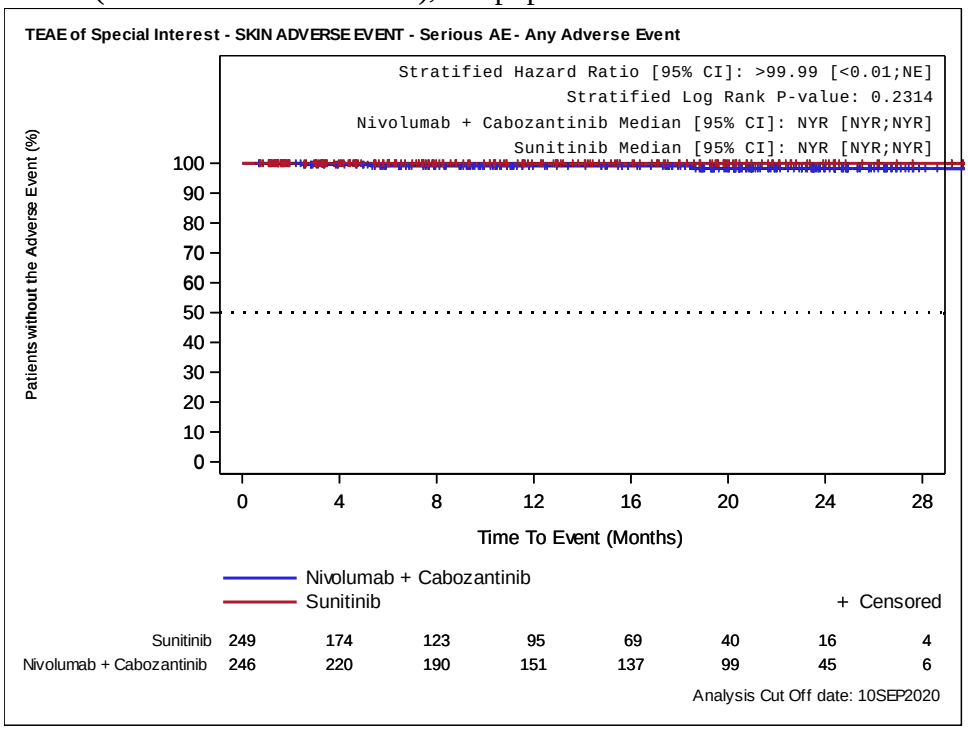


Abbildung 235: Kaplan-Meier-Plot für schwerwiegende UE von besonderem Interesse (Dermale Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D2

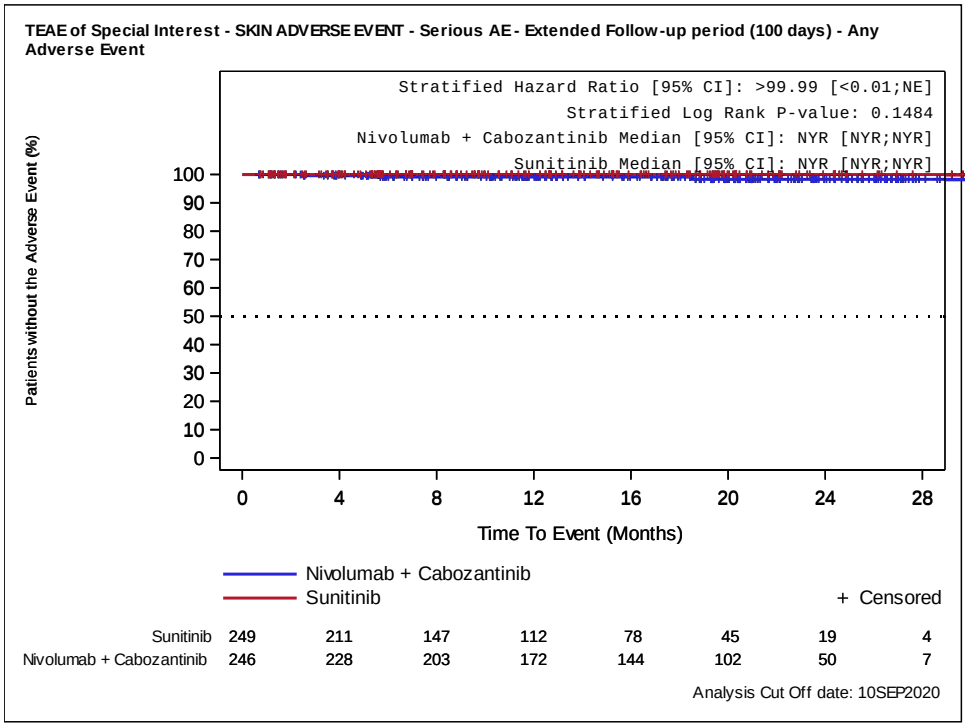


Abbildung 236: Kaplan-Meier-Plot für schwerwiegende UE von besonderem Interesse (Dermale Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D2

Tabelle 4-40: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse aus RCT (CheckMate-9ER) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Cabozantinib und Nivolumab		**Sunitinib**		**Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib**	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Median [95 %-KI] (Monate) [1]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median [95 %-KI] (Monate) [1]**	**HR [95 %-KI] [3]**	**p-Wert [3]**
Datenschnitt vom 10.09.2020					
Gesamtpopulation					
Nebenniereninsuffizienz (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
15/320 (4,7 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/320 (0,3 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	11,12 [1,46; 84,52]	0,0035
Schwere Nebenniereninsuffizienz (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
6/320 (1,9 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/320 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	>99,99 [<0,01; n.b.]	0,0513
Schwerwiegende Nebenniereninsuffizienz (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
6/320 (1,9 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/320 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	>99,99 [<0,01; n.b.]	0,0517

Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Median [95 %-KI] (Monate) [1]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median [95 %-KI] (Monate) [1]**	**HR [95 %-KI] [3]**	**p-Wert [3]**
Nebenniereninsuffizienz (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
15/320 (4,7 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/320 (0,3 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	11,92 [1,57; 90,50]	0,0023
Schwere Nebenniereninsuffizienz (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
6/320 (1,9 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/320 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	>99,99 [<0,01; n.b.]	0,0403
Schwerwiegende Nebenniereninsuffizienz (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
6/320 (1,9 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/320 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	>99,99 [<0,01; n.b.]	0,0383
Diabetes Mellitus (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
0/320 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/320 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n.b. [n.b.; n.b.]	–
Schwerer Diabetes Mellitus (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
0/320 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/320 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n.b. [n.b.; n.b.]	–
Schwerwiegender Diabetes Mellitus (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
0/320 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/320 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n.b. [n.b.; n.b.]	–
Diabetes Mellitus (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
0/320 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/320 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n.b. [n.b.; n.b.]	–
Schwerer Diabetes Mellitus (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
0/320 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/320 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n.b. [n.b.; n.b.]	–
Schwerwiegender Diabetes Mellitus (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
0/320 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/320 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n.b. [n.b.; n.b.]	–
Diarrhoe/Kolitis (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
209/320 (65,3 %)	539,00 [447,00; 660,00]	157/320 (49,1 %)	7,29 [5,75; 11,37]	1,17 [0,95; 1,44]	0,1444
Schwere Diarrhoe/Kolitis (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
28/320 (8,8 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	14/320 (4,4 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,50 [0,78; 2,87]	0,2211
Schwerwiegende Diarrhoe/Kolitis (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
16/320 (5,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/320 (0,3 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	13,23 [1,75; 99,92]	0,0012

Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Median [95 %-KI] (Monate) [1]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median [95 %-KI] (Monate) [1]**	**HR [95 %-KI] [3]**	**p-Wert [3]**
Diarrhoe/Kolitis (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
211/320 (65,9 %)	539,00 [447,00; 677,00]	159/320 (49,7 %)	8,84 [6,24; 14,03]	1,24 [1,01; 1,53]	0,0391
Schwere Diarrhoe/Kolitis (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
30/320 (9,4 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	15/320 (4,7 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,57 [0,84; 2,95]	0,1542
Schwerwiegende Diarrhoe/Kolitis (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
17/320 (5,3 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/320 (0,6 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	7,17 [1,65; 31,14]	0,0022
Hepatitis (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
129/320 (40,3 %)	n. e. [2162,00; n. e.]	71/320 (22,2 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,75 [1,31; 2,34]	0,0001
Schwere Hepatitis (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
35/320 (10,9 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	14/320 (4,4 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,20 [1,18; 4,11]	0,0110
Schwerwiegende Hepatitis (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
9/320 (2,8 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	5/320 (1,6 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,58 [0,52; 4,76]	0,4138
Hepatitis (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
130/320 (40,6 %)	n. e. [2162,00; n. e.]	75/320 (23,4 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,74 [1,30; 2,31]	0,0001
Schwere Hepatitis (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
35/320 (10,9 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	16/320 (5,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,06 [1,14; 3,72]	0,0149
Schwerwiegende Hepatitis (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
9/320 (2,8 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	6/320 (1,9 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,37 [0,48; 3,87]	0,5539
Überempfindlichkeit (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
9/320 (2,8 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	6/320 (1,9 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,32 [0,46; 3,76]	0,6007
Schwere Überempfindlichkeit (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
0/320 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/320 (0,6 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	<0,01 [<0,01; n.b.]	0,0817
Schwerwiegende Überempfindlichkeit (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
1/320 (0,3 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/320 (0,6 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,38 [0,03; 4,43]	0,4238

Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Median [95 %-KI] (Monate) [1]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median [95 %-KI] (Monate) [1]**	**HR [95 %-KI] [3]**	**p-Wert [3]**
Überempfindlichkeit (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
9/320 (2,8 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	7/320 (2,2 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,21 [0,45; 3,26]	0,7082
Schwere Überempfindlichkeit (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
0/320 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/320 (0,6 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	<0,01 [<0,01; n.b.]	0,1495
Schwerwiegende Überempfindlichkeit (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
1/320 (0,3 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/320 (0,6 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,49 [0,04; 5,43]	0,5536
Schilddrüsenüberfunktion (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
32/320 (10,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	11/320 (3,4 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,64 [1,33; 5,24]	0,0040
Schwere Schilddrüsenüberfunktion (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
2/320 (0,6 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/320 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	>99,99 [<0,01; n.b.]	0,1636
Schwerwiegende Schilddrüsenüberfunktion (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
2/320 (0,6 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/320 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	>99,99 [<0,01; n.b.]	0,1556
Schilddrüsenüberfunktion (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
32/320 (10,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	11/320 (3,4 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,71 [1,36; 5,38]	0,0030
Schwere Schilddrüsenüberfunktion (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
2/320 (0,6 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/320 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	>99,99 [<0,01; n.b.]	0,1604
Schwerwiegende Schilddrüsenüberfunktion (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
2/320 (0,6 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/320 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	>99,99 [<0,01; n.b.]	0,1556
Hypophysitis (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
2/320 (0,6 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/320 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	>99,99 [<0,01; n.b.]	0,2736
Hypophysitis (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
2/320 (0,6 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/320 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	>99,99 [<0,01; n.b.]	0,2203
Schilddrüsenunterfunktion (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
114/320 (35,6 %)	n. e. [2372,00; n. e.]	99/320 (30,9 %)	n. e. [14,03; n. e.]	0,93 [0,71; 1,23]	0,6250

Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Median [95 %-KI] (Monate) [1]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median [95 %-KI] (Monate) [1]**	**HR [95 %-KI] [3]**	**p-Wert [3]**
Schwere Schilddrüsenunterfunktion (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
1/320 (0,3 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/320 (0,3 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,53 [0,03; 9,58]	0,6661
Schwerwiegende Schilddrüsenunterfunktion (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
1/320 (0,3 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/320 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	>99,99 [<0,01; n.b.]	0,3297
Schilddrüsenunterfunktion (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
114/320 (35,6 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	100/320 (31,3 %)	n. e. [17,18; n. e.]	0,99 [0,76; 1,30]	0,9505
Schwere Schilddrüsenunterfunktion (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
1/320 (0,3 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/320 (0,3 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,64 [0,04; 11,12]	0,7597
Schwerwiegende Schilddrüsenunterfunktion (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
1/320 (0,3 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/320 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	>99,99 [<0,01; n.b.]	0,3094
Schilddrüsenunterfunktion/ Thyreoiditis (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
115/320 (35,9 %)	n. e. [2372,00; n. e.]	99/320 (30,9 %)	n. e. [14,03; n. e.]	0,94 [0,72; 1,24]	0,6841
Schwere Schilddrüsenunterfunktion/ Thyreoiditis (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
2/320 (0,6 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/320 (0,3 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,43 [0,12; 16,71]	0,7748
Schwerwiegende Schilddrüsenunterfunktion/ Thyreoiditis (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
2/320 (0,6 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/320 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	>99,99 [<0,01; n.b.]	0,1626
Schilddrüsenunterfunktion/ Thyreoiditis (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
115/320 (35,9 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	100/320 (31,3 %)	n. e. [17,18; n. e.]	1,00 [0,77; 1,31]	0,9806
Schwere Schilddrüsenunterfunktion/ Thyreoiditis (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
2/320 (0,6 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/320 (0,3 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,59 [0,14; 18,14]	0,7083
Schwerwiegende Schilddrüsenunterfunktion/ Thyreoiditis (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
2/320 (0,6 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/320 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	>99,99 [<0,01; n.b.]	0,1539
Thyreoiditis (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
3/320 (0,9 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/320 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	>99,99 [<0,01; n.b.]	0,0851

Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Median [95 %-KI] (Monate) [1]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median [95 %-KI] (Monate) [1]**	**HR [95 %-KI] [3]**	**p-Wert [3]**
Schwere Thyreoiditis (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
1/320 (0,3 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/320 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	>99,99 [<0,01; n.b.]	0,3173
Schwerwiegende Thyreoiditis (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
1/320 (0,3 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/320 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	>99,99 [<0,01; n.b.]	0,3173
Thyreoiditis (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
3/320 (0,9 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/320 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	>99,99 [<0,01; n.b.]	0,0851
Schwere Thyreoiditis (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
1/320 (0,3 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/320 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	>99,99 [<0,01; n.b.]	0,3173
Schwerwiegende Thyreoiditis (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
1/320 (0,3 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/320 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	>99,99 [<0,01; n.b.]	0,3173
Nephritis und Nierenfunktionsstörung (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
61/320 (19,1 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	56/320 (17,5 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,87 [0,60; 1,27]	0,4772
Schwere Nephritis und Nierenfunktionsstörung (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
7/320 (2,2 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	4/320 (1,3 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,28 [0,36; 4,47]	0,7007
Schwerwiegende Nephritis und Nierenfunktionsstörung (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
4/320 (1,3 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	6/320 (1,9 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,54 [0,15; 1,93]	0,3363
Nephritis und Nierenfunktionsstörung (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
64/320 (20,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	57/320 (17,8 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,94 [0,65; 1,35]	0,7368
Schwere Nephritis und Nierenfunktionsstörung (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
8/320 (2,5 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	5/320 (1,6 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,16 [0,37; 3,63]	0,8017
Schwerwiegende Nephritis und Nierenfunktionsstörung (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
5/320 (1,6 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	7/320 (2,2 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,57 [0,18; 1,80]	0,3280
Pneumonitis (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
18/320 (5,6 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/320 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	>99,99 [<0,01; n.b.]	0,0002

Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Median [95 %-KI] (Monate) [1]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median [95 %-KI] (Monate) [1]**	**HR [95 %-KI] [3]**	**p-Wert [3]**
Schwere Pneumonitis (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
5/320 (1,6 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/320 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	>99,99 [<0,01; n.b.]	0,0446
Schwerwiegende Pneumonitis (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
9/320 (2,8 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/320 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	>99,99 [<0,01; n.b.]	0,0068
Pneumonitis (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
18/320 (5,6 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/320 (0,3 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	15,45 [2,06; >99,99]	0,0004
Schwere Pneumonitis (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
5/320 (1,6 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/320 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	>99,99 [<0,01; n.b.]	0,0477
Schwerwiegende Pneumonitis (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
9/320 (2,8 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/320 (0,3 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	7,25 [0,92; 57,31]	0,0281
Ausschlag (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
117/320 (36,6 %)	n. e. [2343,00; n. e.]	44/320 (13,8 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,60 [1,83; 3,68]	<0,0001
Schwerer Ausschlag (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
13/320 (4,1 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/320 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	>99,99 [<0,01; n.b.]	0,0015
Schwerwiegender Ausschlag (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
5/320 (1,6 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/320 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	>99,99 [<0,01; n.b.]	0,0732
Ausschlag (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
120/320 (37,5 %)	n. e. [2343,00; n. e.]	46/320 (14,4 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,65 [1,88; 3,73]	<0,0001
Schwerer Ausschlag (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
13/320 (4,1 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/320 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	>99,99 [<0,01; n.b.]	0,0009
Schwerwiegender Ausschlag (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
5/320 (1,6 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/320 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	>99,99 [<0,01; n.b.]	0,0469
Subpopulation D1					
Nebenniereninsuffizienz (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
3/74 (4,1 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/71 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	>99,99 [<0,01; n.b.]	0,1273

Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Median [95 %-KI] (Monate) [1]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median [95 %-KI] (Monate) [1]**	**HR [95 %-KI] [3]**	**p-Wert [3]**
Schwere Nebenniereninsuffizienz (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
0/74 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/71 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n.b. [n.b.; n.b.]	–
Schwerwiegende Nebenniereninsuffizienz (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
0/74 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/71 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n.b. [n.b.; n.b.]	–
Nebenniereninsuffizienz (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
3/74 (4,1 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/71 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	>99,99 [<0,01; n.b.]	0,1270
Schwere Nebenniereninsuffizienz (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
0/74 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/71 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n.b. [n.b.; n.b.]	–
Schwerwiegende Nebenniereninsuffizienz (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
0/74 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/71 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n.b. [n.b.; n.b.]	–
Diabetes Mellitus (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
0/74 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/71 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n.b. [n.b.; n.b.]	–
Schwerer Diabetes Mellitus (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
0/74 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/71 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n.b. [n.b.; n.b.]	–
Schwerwiegender Diabetes Mellitus (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
0/74 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/71 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n.b. [n.b.; n.b.]	–
Diabetes Mellitus (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
0/74 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/71 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n.b. [n.b.; n.b.]	–
Schwerer Diabetes Mellitus (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
0/74 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/71 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n.b. [n.b.; n.b.]	–
Schwerwiegender Diabetes Mellitus (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
0/74 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/71 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n.b. [n.b.; n.b.]	–
Diarrhoe/Kolitis (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
56/74 (75,7 %)	437,00 [227,00; 1061,00]	37/71 (52,1 %)	8,71 [3,48; n. e.]	1,54 [1,01; 2,34]	0,0434

Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Median [95 %-KI] (Monate) [1]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median [95 %-KI] (Monate) [1]**	**HR [95 %-KI] [3]**	**p-Wert [3]**
Schwere Diarrhoe/Kolitis (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
8/74 (10,8 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	4/71 (5,6 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,64 [0,49; 5,47]	0,4146
Schwerwiegende Diarrhoe/Kolitis (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
6/74 (8,1 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/71 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	>99,99 [<0,01; n.b.]	0,0274
Diarrhoe/Kolitis (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
56/74 (75,7 %)	437,00 [227,00; 1061,00]	38/71 (53,5 %)	8,71 [3,88; n. e.]	1,56 [1,03; 2,37]	0,0350
Schwere Diarrhoe/Kolitis (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
8/74 (10,8 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	5/71 (7,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,37 [0,45; 4,20]	0,5793
Schwerwiegende Diarrhoe/Kolitis (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
6/74 (8,1 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/71 (1,4 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	4,99 [0,60; 41,61]	0,0998
Hepatitis (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
33/74 (44,6 %)	2480,00 [601,00; n. e.]	24/71 (33,8 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,24 [0,73; 2,11]	0,4245
Schwere Hepatitis (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
9/74 (12,2 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	5/71 (7,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,63 [0,54; 4,87]	0,3794
Schwerwiegende Hepatitis (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
2/74 (2,7 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/71 (2,8 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,95 [0,13; 6,76]	0,9605
Hepatitis (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
33/74 (44,6 %)	2480,00 [601,00; n. e.]	24/71 (33,8 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,26 [0,74; 2,15]	0,3889
Schwere Hepatitis (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
9/74 (12,2 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	5/71 (7,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,71 [0,57; 5,10]	0,3333
Schwerwiegende Hepatitis (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
2/74 (2,7 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/71 (2,8 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,97 [0,14; 6,88]	0,9750
Überempfindlichkeit (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
2/74 (2,7 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/71 (1,4 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,77 [0,16; 19,56]	0,6363

Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Median [95 %-KI] (Monate) [1]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median [95 %-KI] (Monate) [1]**	**HR [95 %-KI] [3]**	**p-Wert [3]**
Schwere Überempfindlichkeit (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
0/74 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/71 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n.b. [n.b.; n.b.]	–
Schwerwiegende Überempfindlichkeit (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
0/74 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/71 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n.b. [n.b.; n.b.]	–
Überempfindlichkeit (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
2/74 (2,7 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/71 (1,4 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,79 [0,16; 19,81]	0,6287
Schwere Überempfindlichkeit (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
0/74 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/71 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n.b. [n.b.; n.b.]	–
Schwerwiegende Überempfindlichkeit (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
0/74 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/71 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n.b. [n.b.; n.b.]	–
Schilddrüsenüberfunktion (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
10/74 (13,5 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	7/71 (9,9 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,29 [0,49; 3,39]	0,6026
Schwere Schilddrüsenüberfunktion (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
1/74 (1,4 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/71 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	>99,99 [<0,01; n.b.]	0,3320
Schwerwiegende Schilddrüsenüberfunktion (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
0/74 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/71 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n.b. [n.b.; n.b.]	–
Schilddrüsenüberfunktion (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
10/74 (13,5 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	7/71 (9,9 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,32 [0,50; 3,47]	0,5694
Schwere Schilddrüsenüberfunktion (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
1/74 (1,4 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/71 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	>99,99 [<0,01; n.b.]	0,3245
Schwerwiegende Schilddrüsenüberfunktion (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
0/74 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/71 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n.b. [n.b.; n.b.]	–
Hypophysitis (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
0/74 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/71 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n.b. [n.b.; n.b.]	–

Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Median [95 %-KI] (Monate) [1]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median [95 %-KI] (Monate) [1]**	**HR [95 %-KI] [3]**	**p-Wert [3]**
Hypophysitis (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
0/74 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/71 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n.b. [n.b.; n.b.]	–
Schilddrüsenunterfunktion (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
22/74 (29,7 %)	n. e. [2372,00; n. e.]	25/71 (35,2 %)	17,45 [13,37; n. e.]	0,65 [0,36; 1,16]	0,1381
Schwere Schilddrüsenunterfunktion (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
0/74 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/71 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n.b. [n.b.; n.b.]	–
Schwerwiegende Schilddrüsenunterfunktion (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
0/74 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/71 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n.b. [n.b.; n.b.]	–
Schilddrüsenunterfunktion (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
22/74 (29,7 %)	n. e. [2372,00; n. e.]	25/71 (35,2 %)	n. e. [13,80; n. e.]	0,68 [0,38; 1,21]	0,1835
Schwere Schilddrüsenunterfunktion (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
0/74 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/71 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n.b. [n.b.; n.b.]	–
Schwerwiegende Schilddrüsenunterfunktion (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
0/74 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/71 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n.b. [n.b.; n.b.]	–
Schilddrüsenunterfunktion/ Thyreoiditis (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
22/74 (29,7 %)	n. e. [2372,00; n. e.]	25/71 (35,2 %)	17,45 [13,37; n. e.]	0,65 [0,36; 1,16]	0,1406
Schwere Schilddrüsenunterfunktion/ Thyreoiditis (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
0/74 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/71 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n.b. [n.b.; n.b.]	–
Schwerwiegende Schilddrüsenunterfunktion/ Thyreoiditis (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
0/74 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/71 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n.b. [n.b.; n.b.]	–
Schilddrüsenunterfunktion/ Thyreoiditis (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
22/74 (29,7 %)	n. e. [2372,00; n. e.]	25/71 (35,2 %)	n. e. [13,80; n. e.]	0,68 [0,38; 1,21]	0,1875
Schwere Schilddrüsenunterfunktion/ Thyreoiditis (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
0/74 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/71 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n.b. [n.b.; n.b.]	–

Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Median [95 %-KI] (Monate) [1]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median [95 %-KI] (Monate) [1]**	**HR [95 %-KI] [3]**	**p-Wert [3]**
Schwerwiegende Schilddrüsenunterfunktion/ Thyreoiditis (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
0/74 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/71 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n.b. [n.b.; n.b.]	–
Thyreoiditis (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
2/74 (2,7 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/71 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	>99,99 [<0,01; n.b.]	0,1609
Schwere Thyreoiditis (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
0/74 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/71 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n.b. [n.b.; n.b.]	–
Schwerwiegende Thyreoiditis (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
0/74 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/71 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n.b. [n.b.; n.b.]	–
Thyreoiditis (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
2/74 (2,7 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/71 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	>99,99 [<0,01; n.b.]	0,1609
Schwere Thyreoiditis (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
0/74 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/71 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n.b. [n.b.; n.b.]	–
Schwerwiegende Thyreoiditis (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
0/74 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/71 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n.b. [n.b.; n.b.]	–
Nephritis und Nierenfunktionsstörung (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
15/74 (20,3 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	14/71 (19,7 %)	n. e. [24,41; n. e.]	0,94 [0,45; 1,94]	0,8557
Schwere Nephritis und Nierenfunktionsstörung (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
2/74 (2,7 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/71 (1,4 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,71 [0,16; 18,91]	0,6558
Schwerwiegende Nephritis und Nierenfunktionsstörung (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
2/74 (2,7 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/71 (1,4 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,61 [0,15; 17,72]	0,6964
Nephritis und Nierenfunktionsstörung (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
15/74 (20,3 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	14/71 (19,7 %)	n. e. [24,41; n. e.]	0,97 [0,47; 2,02]	0,9350
Schwere Nephritis und Nierenfunktionsstörung (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
2/74 (2,7 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/71 (1,4 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,87 [0,17; 20,65]	0,6028

Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Median [95 %-KI] (Monate) [1]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median [95 %-KI] (Monate) [1]**	**HR [95 %-KI] [3]**	**p-Wert [3]**
Schwerwiegende Nephritis und Nierenfunktionsstörung (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
2/74 (2,7 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/71 (1,4 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,79 [0,16; 19,72]	0,6303
Pneumonitis (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
2/74 (2,7 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/71 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	>99,99 [<0,01; n.b.]	0,2733
Schwere Pneumonitis (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
1/74 (1,4 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/71 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	>99,99 [<0,01; n.b.]	0,3865
Schwerwiegende Pneumonitis (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
2/74 (2,7 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/71 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	>99,99 [<0,01; n.b.]	0,2457
Pneumonitis (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
2/74 (2,7 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/71 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	>99,99 [<0,01; n.b.]	0,2375
Schwere Pneumonitis (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
1/74 (1,4 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/71 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	>99,99 [<0,01; n.b.]	0,3865
Schwerwiegende Pneumonitis (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
2/74 (2,7 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/71 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	>99,99 [<0,01; n.b.]	0,2457
Ausschlag (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
32/74 (43,2 %)	n. e. [926,00; n. e.]	8/71 (11,3 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	4,09 [1,88; 8,88]	0,0001
Schwerer Ausschlag (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
5/74 (6,8 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/71 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	>99,99 [<0,01; n.b.]	0,0332
Schwerwiegender Ausschlag (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
2/74 (2,7 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/71 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	>99,99 [<0,01; n.b.]	0,1787
Ausschlag (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
32/74 (43,2 %)	n. e. [926,00; n. e.]	9/71 (12,7 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,77 [1,80; 7,90]	0,0002
Schwerer Ausschlag (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
5/74 (6,8 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/71 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	>99,99 [<0,01; n.b.]	0,0285

Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Median [95 %-KI] (Monate) [1]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median [95 %-KI] (Monate) [1]**	**HR [95 %-KI] [3]**	**p-Wert [3]**
Schwerwiegender Ausschlag (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
2/74 (2,7 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/71 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	>99,99 [<0,01; n.b.]	0,1715
Subpopulation D2					
Nebenniereninsuffizienz (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
12/246 (4,9 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/249 (0,4 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	8,79 [1,14; 67,98]	0,0122
Schwere Nebenniereninsuffizienz (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
6/246 (2,4 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/249 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	>99,99 [<0,01; n.b.]	0,0513
Schwerwiegende Nebenniereninsuffizienz (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
6/246 (2,4 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/249 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	>99,99 [<0,01; n.b.]	0,0517
Nebenniereninsuffizienz (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
12/246 (4,9 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/249 (0,4 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	9,58 [1,24; 73,93]	0,0081
Schwere Nebenniereninsuffizienz (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
6/246 (2,4 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/249 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	>99,99 [<0,01; n.b.]	0,0403
Schwerwiegende Nebenniereninsuffizienz (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
6/246 (2,4 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/249 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	>99,99 [<0,01; n.b.]	0,0383
Diabetes Mellitus (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
0/246 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/249 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n.b. [n.b.; n.b.]	–
Schwerer Diabetes Mellitus (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
0/246 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/249 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n.b. [n.b.; n.b.]	–
Schwerwiegender Diabetes Mellitus (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
0/246 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/249 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n.b. [n.b.; n.b.]	–
Diabetes Mellitus (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
0/246 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/249 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n.b. [n.b.; n.b.]	–
Schwerer Diabetes Mellitus (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
0/246 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/249 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n.b. [n.b.; n.b.]	–

Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Median [95 %-KI] (Monate) [1]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median [95 %-KI] (Monate) [1]**	**HR [95 %-KI] [3]**	**p-Wert [3]**
Schwerwiegender Diabetes Mellitus (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
0/246 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/249 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	n.b. [n.b.; n.b.]	–
Diarrhoe/Kolitis (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
153/246 (62,2 %)	555,00 [467,00; 693,00]	120/249 (48,2 %)	7,29 [5,98; 11,93]	1,06 [0,84; 1,36]	0,6097
Schwere Diarrhoe/Kolitis (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
20/246 (8,1 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	10/249 (4,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,44 [0,66; 3,11]	0,3529
Schwerwiegende Diarrhoe/Kolitis (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
10/246 (4,1 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/249 (0,4 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	8,32 [1,06; 65,27]	0,0160
Diarrhoe/Kolitis (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
155/246 (63,0 %)	555,00 [467,00; 775,00]	121/249 (48,6 %)	8,84 [6,47; 14,72]	1,15 [0,91; 1,46]	0,2449
Schwere Diarrhoe/Kolitis (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
22/246 (8,9 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	10/249 (4,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,67 [0,78; 3,58]	0,1800
Schwerwiegende Diarrhoe/Kolitis (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
11/246 (4,5 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/249 (0,4 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	9,36 [1,20; 72,82]	0,0093
Hepatitis (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
96/246 (39,0 %)	n. e. [1787,00; n. e.]	47/249 (18,9 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,02 [1,42; 2,87]	<0,0001
Schwere Hepatitis (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
26/246 (10,6 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	9/249 (3,6 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,52 [1,17; 5,40]	0,0141
Schwerwiegende Hepatitis (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
7/246 (2,8 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	3/249 (1,2 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,99 [0,51; 7,83]	0,3150
Hepatitis (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
97/246 (39,4 %)	n. e. [2030,00; n. e.]	51/249 (20,5 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,97 [1,40; 2,77]	<0,0001
Schwere Hepatitis (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
26/246 (10,6 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	11/249 (4,4 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,22 [1,09; 4,50]	0,0236

Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Median [95 %-KI] (Monate) [1]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median [95 %-KI] (Monate) [1]**	**HR [95 %-KI] [3]**	**p-Wert [3]**
Schwerwiegende Hepatitis (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
7/246 (2,8 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	4/249 (1,6 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,56 [0,45; 5,41]	0,4760
Überempfindlichkeit (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
7/246 (2,8 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	5/249 (2,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,23 [0,38; 3,94]	0,7287
Schwere Überempfindlichkeit (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
0/246 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/249 (0,8 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	<0,01 [<0,01; n.b.]	0,0817
Schwerwiegende Überempfindlichkeit (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
1/246 (0,4 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/249 (0,8 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,38 [0,03; 4,43]	0,4238
Überempfindlichkeit (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
7/246 (2,8 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	6/249 (2,4 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,11 [0,37; 3,32]	0,8554
Schwere Überempfindlichkeit (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
0/246 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/249 (0,8 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	<0,01 [<0,01; n.b.]	0,1495
Schwerwiegende Überempfindlichkeit (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
1/246 (0,4 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/249 (0,8 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,49 [0,04; 5,43]	0,5536
Schilddrüsenüberfunktion (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
22/246 (8,9 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	4/249 (1,6 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	5,00 [1,72; 14,53]	0,0010
Schwere Schilddrüsenüberfunktion (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
1/246 (0,4 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/249 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	>99,99 [<0,01; n.b.]	0,3173
Schwerwiegende Schilddrüsenüberfunktion (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
2/246 (0,8 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/249 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	>99,99 [<0,01; n.b.]	0,1556
Schilddrüsenüberfunktion (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
22/246 (8,9 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	4/249 (1,6 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	5,15 [1,77; 14,97]	0,0008
Schwere Schilddrüsenüberfunktion (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
1/246 (0,4 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/249 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	>99,99 [<0,01; n.b.]	0,3173

Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Median [95 %-KI] (Monate) [1]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median [95 %-KI] (Monate) [1]**	**HR [95 %-KI] [3]**	**p-Wert [3]**
Schwerwiegende Schilddrüsenüberfunktion (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
2/246 (0,8 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/249 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	>99,99 [<0,01; n.b.]	0,1556
Hypophysitis (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
2/246 (0,8 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/249 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	>99,99 [<0,01; n.b.]	0,2736
Hypophysitis (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
2/246 (0,8 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/249 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	>99,99 [<0,01; n.b.]	0,2203
Schilddrüsenunterfunktion (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
92/246 (37,4 %)	n. e. [1705,00; n. e.]	74/249 (29,7 %)	n. e. [12,45; n. e.]	1,04 [0,76; 1,42]	0,8132
Schwere Schilddrüsenunterfunktion (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
1/246 (0,4 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/249 (0,4 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,53 [0,03; 9,58]	0,6661
Schwerwiegende Schilddrüsenunterfunktion (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
1/246 (0,4 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/249 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	>99,99 [<0,01; n.b.]	0,3297
Schilddrüsenunterfunktion (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
92/246 (37,4 %)	n. e. [2063,00; n. e.]	75/249 (30,1 %)	n. e. [17,18; n. e.]	1,10 [0,81; 1,50]	0,5269
Schwere Schilddrüsenunterfunktion (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
1/246 (0,4 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/249 (0,4 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,64 [0,04; 11,12]	0,7597
Schwerwiegende Schilddrüsenunterfunktion (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
1/246 (0,4 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/249 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	>99,99 [<0,01; n.b.]	0,3094
Schilddrüsenunterfunktion/ Thyreoiditis (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
93/246 (37,8 %)	n. e. [1682,00; n. e.]	74/249 (29,7 %)	n. e. [12,45; n. e.]	1,05 [0,77; 1,43]	0,7480
Schwere Schilddrüsenunterfunktion/ Thyreoiditis (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
2/246 (0,8 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/249 (0,4 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,43 [0,12; 16,71]	0,7748
Schwerwiegende Schilddrüsenunterfunktion/ Thyreoiditis (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
2/246 (0,8 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/249 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	>99,99 [<0,01; n.b.]	0,1626

Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Median [95 %-KI] (Monate) [1]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median [95 %-KI] (Monate) [1]**	**HR [95 %-KI] [3]**	**p-Wert [3]**
Schilddrüsenunterfunktion/ Thyreoiditis (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
93/246 (37,8 %)	n. e. [2063,00; n. e.]	75/249 (30,1 %)	n. e. [17,18; n. e.]	1,12 [0,82; 1,52]	0,4706
Schwere Schilddrüsenunterfunktion/ Thyreoiditis (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
2/246 (0,8 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/249 (0,4 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,59 [0,14; 18,14]	0,7083
Schwerwiegende Schilddrüsenunterfunktion/ Thyreoiditis (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
2/246 (0,8 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/249 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	>99,99 [<0,01; n.b.]	0,1539
Thyreoiditis (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
1/246 (0,4 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/249 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	>99,99 [<0,01; n.b.]	0,3173
Schwere Thyreoiditis (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
1/246 (0,4 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/249 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	>99,99 [<0,01; n.b.]	0,3173
Schwerwiegende Thyreoiditis (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
1/246 (0,4 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/249 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	>99,99 [<0,01; n.b.]	0,3173
Thyreoiditis (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
1/246 (0,4 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/249 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	>99,99 [<0,01; n.b.]	0,3173
Schwere Thyreoiditis (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
1/246 (0,4 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/249 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	>99,99 [<0,01; n.b.]	0,3173
Schwerwiegende Thyreoiditis (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
1/246 (0,4 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/249 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	>99,99 [<0,01; n.b.]	0,3173
Nephritis und Nierenfunktionsstörung (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
46/246 (18,7 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	42/249 (16,9 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,86 [0,56; 1,31]	0,4730
Schwere Nephritis und Nierenfunktionsstörung (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
5/246 (2,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	3/249 (1,2 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,14 [0,26; 4,96]	0,8645
Schwerwiegende Nephritis und Nierenfunktionsstörung (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
2/246 (0,8 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	5/249 (2,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,33 [0,06; 1,69]	0,1599

Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Median [95 %-KI] (Monate) [1]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median [95 %-KI] (Monate) [1]**	**HR [95 %-KI] [3]**	**p-Wert [3]**
Nephritis und Nierenfunktionsstörung (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
49/246 (19,9 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	43/249 (17,3 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,93 [0,61; 1,41]	0,7333
Schwere Nephritis und Nierenfunktionsstörung (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
6/246 (2,4 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	4/249 (1,6 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,99 [0,27; 3,65]	0,9924
Schwerwiegende Nephritis und Nierenfunktionsstörung (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
3/246 (1,2 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	6/249 (2,4 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,38 [0,09; 1,53]	0,1569
Pneumonitis (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
16/246 (6,5 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/249 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	>99,99 [<0,01; n.b.]	0,0003
Schwere Pneumonitis (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
4/246 (1,6 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/249 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	>99,99 [<0,01; n.b.]	0,0699
Schwerwiegende Pneumonitis (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
7/246 (2,8 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/249 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	>99,99 [<0,01; n.b.]	0,0144
Pneumonitis (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
16/246 (6,5 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/249 (0,4 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	14,02 [1,86; >99,99]	0,0008
Schwere Pneumonitis (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
4/246 (1,6 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/249 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	>99,99 [<0,01; n.b.]	0,0749
Schwerwiegende Pneumonitis (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
7/246 (2,8 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/249 (0,4 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	5,87 [0,72; 47,78]	0,0606
Ausschlag (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
85/246 (34,6 %)	n. e. [2343,00; n. e.]	36/249 (14,5 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,27 [1,53; 3,36]	n.v.
Schwerer Ausschlag (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
8/246 (3,3 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/249 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	>99,99 [<0,01; n.b.]	0,0190
Schwerwiegender Ausschlag (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
3/246 (1,2 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/249 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	>99,99 [<0,01; n.b.]	0,2314

Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Median [95 %-KI] (Monate) [1]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median [95 %-KI] (Monate) [1]**	**HR [95 %-KI] [3]**	**p-Wert [3]**
Ausschlag (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
88/246 (35,8 %)	n. e. [2343,00; n. e.]	37/249 (14,9 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,38 [1,61; 3,50]	<0,0001
Schwerer Ausschlag (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
8/246 (3,3 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/249 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	>99,99 [<0,01; n.b.]	0,0122
Schwerwiegender Ausschlag (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
3/246 (1,2 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/249 (0,0 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	>99,99 [<0,01; n.b.]	0,1484

[1]: Median und 95 % KI wurden mittels eines unstratifizierten Produkt-Limit-Schätzer-Überlebensmodell geschätzt.

[2]: Der P-Wert basiert auf einem stratifizierten Log-Rank-Test nach IMDC-Prognose-Risiko-Score (0, 1 – 2, 3 –6), PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt) und Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für die Gesamtpopulation) bzw. nach PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt) und Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für Subpopulation D1) bzw. nach IMDC-Prognose-Risiko-Score (1 – 2, 3 –6), PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt) und Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für Subpopulation D2).

[3]: Die Hazard Ratio basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate), stratifiziert nach dem prognostischen IMDC-Risiko-Score (0, 1 – 2, 3 – 6), der PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 % versus < 1 %, unbestimmt) und der Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt), wie im IRT eingegeben (für die Gesamtpopulation) bzw. nach PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt) und Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für Subpopulation D1) bzw. nach IMDC-Prognose-Risiko-Score (1 – 2, 3 –6), PD-L1-Tumor-expression (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt) und Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für Subpopulation D2) und war relativ zur Sunitinib-Gruppe mit < 1 zugunsten der Cabozantinib + Nivolumab-Gruppe.

HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; n.e.: nicht erreicht.

Die nachfolgend beschriebenen Ergebnisse zum Endpunkt immunvermittelte UE von besonderem Interesse beziehen sich auf Datenschnitt vom 10. September 2020. Die Darstellung der Analysen erfolgt in Tabelle 4-40. Generell zeigten die Auswertungen zum Datenschnitt vom 10. September 2020 ähnliche Ergebnisse wie der Datenschnitt vom 30. März 2020, was für eine hohe Robustheit der Ergebnisse spricht. Die Kaplan-Meier-Plots sind in Anhang 4-I dargestellt.

Nebenniereninsuffizienz als immunvermitteltes UE von besonderem Interesse

Bei 15 Patienten (4,7 %) (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgung) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und 1 Patienten (0,3 %) (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgung) im Sunitinib-Arm trat bis zum 10. September 2020 mindestens eine

Nebenniereninsuffizienz auf. Somit war der Anteil an Patienten mit Ereignis für die Kombinationstherapie höher. Die mediane Zeit [95%-KI] bis zur ersten Nebenniereninsuffizienz war in beiden Armen und für beide Nachverfolgungsdauern jeweils n.e. [n.e.; n.e.] Monate. Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich im Cabozantinib +Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine signifikante Erhöhung des Risikos für das Auftreten einer Nebenniereninsuffizienz (HR [95%-KI]: 11,12 [1,46; 84,52] bei einer Nachverfolgung um 30 Tage und um 11,92 [1,57; 90,50] bei einer Nachverfolgung um 100 Tage. Die Ergebnisse in den beiden Subpopulationen waren gleichgerichtet.

Diabetes mellitus als immunvermitteltes UE von besonderem Interesse

Bei 0 Patienten (0,0 %) (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgung) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und 0 Patienten (0,0 %) (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgung) im Sunitinib-Arm trat bis zum 10. September 2020 mindestens eine Diabetes mellitus auf. Die zugehörigen Kaplan-Meier Kurven werden im Datenanhang dargestellt.

Diarrhoe/Kolitis als immunvermitteltes UE von besonderem Interesse

Bei 209 Patienten (65,3 %) (30 Tage Nachverfolgung) bzw. 211 Patienten (65,9 %) (100 Tage Nachverfolgung) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und 157 Patienten (49,1 %) (30 Tage Nachverfolgung) bzw. 159 Patienten (49,7 %) (100 Tage Nachverfolgung) im Sunitinib-Arm trat bis zum 10. September 2020 mindestens eine Diarrhoe oder Kolitis auf. Somit war der Anteil an Patienten mit Ereignis für die Kombinationstherapie höher. Die mediane Zeit [95%-KI] bis zur ersten Diarrhoe oder Kolitis war im Cabozantinib + Nivolumab-Arm n.e. [n.e.; n.e.] Monate (30 Tage Nachverfolgung) bzw. 539,00 [447,00; 677,00] Monate (100 Tage Nachverfolgung) länger als im Sunitinib-Arm mit n.e. [n.e.; n.e.] Monaten (30 Tage Nachverfolgung) bzw. 8,84 [6,24; 14,03] Monaten (100 Tage Nachverfolgung). Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich im Cabozantinib +Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine Erhöhung des Risikos für das Auftreten einer Diarrhoe oder Kolitis (HR [95%-KI]: 1,17 [0,95; 1,44] bei einer Nachverfolgung um 30 Tage und um 1,24 [1,01; 1,53] bei einer Nachverfolgung um 100 Tage. Die Ergebnisse in den beiden Subpopulationen waren gleichgerichtet. Die zugehörigen Kaplan-Meier Kurven werden im Datenanhang dargestellt.

Hepatitis als immunvermitteltes UE von besonderem Interesse

Bei 129 Patienten (40,3 %) (30 Tage Nachverfolgung) bzw. 130 Patienten (40,6%) (100 Tage Nachverfolgung) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und 71 Patienten (22,2 %) (30 Tage Nachverfolgung) bzw. 75 Patienten (23,4 %) (100 Tage Nachverfolgung) im Sunitinib-Arm trat bis zum 10. September 2020 mindestens eine Hepatitis auf. Somit war der Anteil an Patienten mit Ereignis für die Kombinationstherapie höher. Die mediane Zeit [95%-KI] bis zur ersten Hepatitis war in beiden Armen und für beide Nachverfolgungsdauern jeweils n.e. [n.e.; n.e.] Monate. Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich im Cabozantinib +Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine signifikante Erhöhung des Risikos für das Auftreten einer Hepatitis (HR [95%-KI]: 1,75 [1,31; 2,34] bei einer Nachverfolgung um 30 Tage und um 1,74 [1,30; 2,31] bei einer Nachverfolgung um 100 Tage. Die Ergebnisse in den beiden

Subpopulationen waren gleichgerichtet. Die zugehörigen Kaplan-Meier Kurven werden im Datenanhang dargestellt.

Überempfindlichkeit als immunvermitteltes UE von besonderem Interesse

Bei 9 Patienten (2,8 %) (30 Tage Nachverfolgung bzw. 100 Tage Nachverfolgung) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und 6 Patienten (1,9 %) (30 Tage Nachverfolgung) bzw. 7 Patienten (2,2 %) (100 Tage Nachverfolgung) im Sunitinib-Arm trat bis zum 10. September 2020 mindestens eine Überempfindlichkeit auf. Somit war der Anteil an Patienten mit Ereignis für die Kombinationstherapie höher. Die mediane Zeit [95%-KI] bis zur ersten Überempfindlichkeit war in beiden Armen und für beide Nachverfolgungsdauern jeweils n.e. [n.e.; n.e.] Monate. Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich im Cabozantinib +Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine Erhöhung des Risikos für das Auftreten einer Überempfindlichkeit (HR [95%-KI]: 1,32 [0,46; 3,76] bei einer Nachverfolgung um 30 Tage und um 1,21 [0,45; 3,26] bei einer Nachverfolgung um 100 Tage. Die Ergebnisse in den beiden Subpopulationen waren gleichgerichtet. Die zugehörigen Kaplan-Meier Kurven werden im Datenanhang dargestellt.

Schilddrüsenüberfunktion als immunvermitteltes UE von besonderem Interesse

Bei 32 Patienten (10,0 %) (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgung) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und 11 Patienten (3,4 %) (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgung) im Sunitinib-Arm trat bis zum 10. September 2020 mindestens eine Schilddrüsenüberfunktion auf. Somit war der Anteil an Patienten mit Ereignis für die Kombinationstherapie höher. Die mediane Zeit [95%-KI] bis zur ersten Schilddrüsenüberfunktion war in beiden Armen und für beide Nachverfolgungsdauern jeweils n.e. [n.e.; n.e.] Monate. Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich im Cabozantinib +Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine signifikante Erhöhung des Risikos für das Auftreten einer Schilddrüsenüberfunktion (HR [95%-KI]: 2,64 [1,33; 5,24] bei einer Nachverfolgung um 30 Tage und um 2,71 [1,36; 5,38] bei einer Nachverfolgung um 100 Tage). Die Ergebnisse in den beiden Subpopulationen waren gleichgerichtet. Die zugehörigen Kaplan-Meier Kurven werden im Datenanhang dargestellt.

Hypophysitis als immunvermitteltes UE von besonderem Interesse

Bei 2 Patienten (0,6 %) (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgung) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und keinem Patienten (0 %) (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgung) im Sunitinib-Arm trat bis zum 10. September 2020 mindestens eine Hypophysitis auf. Somit war der Anteil an Patienten mit Ereignis für die Kombinationstherapie höher. Die mediane Zeit [95%-KI] bis zur ersten Hypophysitis war in beiden Armen und für beide Nachverfolgungsdauern jeweils n.e. [n.e.; n.e.] Monate. Unter Berücksichtigung der geringen Ereignisraten ergab sich im Cabozantinib +Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine Erhöhung des Risikos für das Auftreten einer Hypophysitis (HR [95%-KI]: >99,99 [<0,01; n.b.] bei einer Nachverfolgung um 30 Tage bzw. um 100 Tage). Die Ergebnisse in den beiden Subpopulationen waren gleichgerichtet. Die zugehörigen Kaplan-Meier Kurven werden im Datenanhang dargestellt.

Schilddrüsenunterfunktion als immunvermitteltes UE von besonderem Interesse

Bei 114 Patienten (35,6 %) (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgung) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und 99 Patienten (30,9 %) (30 Tage Nachverfolgung) bzw. 100 Patienten (31,3 %) (100 Tage Nachverfolgung) im Sunitinib-Arm trat bis zum 10. September 2020 mindestens eine Schilddrüsenunterfunktion auf. Somit war der Anteil an Patienten mit Ereignis für die Kombinationstherapie vergleichbar. Die mediane Zeit [95%-KI] bis zur ersten Schilddrüsenunterfunktion war im Cabozantinib + Nivolumab-Arm n.e. [2372,00.; n.e.] Monate (30 Tage Nachverfolgung) bzw. n.e. [n.e.; n.e.] Monate (100 Tage Nachverfolgung) und im Sunitinib-Arm n.e. [14,03.; n.e.] Monate (30 Tage Nachverfolgung) bzw. n.e. [17,18.; n.e.] Monate (100 Tage Nachverfolgung). Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich im Cabozantinib +Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine Reduktion des Risikos für das Auftreten einer Schilddrüsenunterfunktion (HR [95%-KI]: 0,93 [0,71; 1,23] bei einer Nachverfolgung um 30 Tage und um 0,99 [0,76; 1,30] bei einer Nachverfolgung um 100 Tage). Die Ergebnisse in den beiden Subpopulationen waren gleichgerichtet. Die zugehörigen Kaplan-Meier Kurven werden im Datenanhang dargestellt.

Schilddrüsenunterfunktion/Thyreoiditis als immunvermitteltes UE von besonderem Interesse

Bei 115 Patienten (35,9 %) (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgung) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und 99 Patienten (30,9 %) (30 Tage Nachverfolgung) bzw. 100 Patienten (31,3 %) (100 Tage Nachverfolgung) im Sunitinib-Arm trat bis zum 10. September 2020 mindestens eine Schilddrüsenunterfunktion oder eine Thyreoiditis auf. Somit war der Anteil an Patienten mit Ereignis für die Kombinationstherapie vergleichbar. Die mediane Zeit [95%-KI] bis zur ersten Schilddrüsenunterfunktion oder Thyreoiditis war im Cabozantinib + Nivolumab-Arm n.e. [2372,00.; n.e.] Monate (30 Tage Nachverfolgung) bzw. n.e. [n.e.; n.e.] Monate (100 Tage Nachverfolgung) und im Sunitinib-Arm n.e. [17,18.; n.e.] Monate (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgung). Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich im Cabozantinib +Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine Reduktion des Risikos für das Auftreten einer Schilddrüsenunterfunktion oder Thyreoiditis (HR [95%-KI]: 0,94 [0,72; 1,24] bei einer Nachverfolgung um 30 Tage und um 1,00 [0,77; 1,31] bei einer Nachverfolgung um 100 Tage). Die Ergebnisse in den beiden Subpopulationen waren vergleichbar. Die zugehörigen Kaplan-Meier Kurven werden im Datenanhang dargestellt.

Thyreoiditis als immunvermitteltes UE von besonderem Interesse

Bei 3 Patienten (0,9 %) (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgung) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und 0 Patienten (0,0 %) (30 Tage Nachverfolgung bzw. 100 100 Tage Nachverfolgung) im Sunitinib-Arm trat bis zum 10. September 2020 mindestens eine Thyreoiditis auf. Somit war der Anteil an Patienten mit Ereignis für die Kombinationstherapie höher. Die mediane Zeit [95%-KI] bis zur ersten Thyreoiditis war in beiden Armen und für beide Nachverfolgungsdauern jeweils n.e. [n.e.; n.e.] Monate. Unter Berücksichtigung der geringen Ereignisraten ergab sich im Cabozantinib +Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine Erhöhung des Risikos für das Auftreten einer Thyreoiditis (HR [95%-KI]: >99,99 [<0,01; n.b.] bei einer Nachverfolgung um 30 Tage bzw. 100 Tage). Die Ergebnisse in

den beiden Subpopulationen waren vergleichbar. Die zugehörigen Kaplan-Meier Kurven werden im Datenanhang dargestellt.

Nephritis und Nierenfunktionsstörung als immunvermitteltes UE von besonderem Interesse

Bei 61 Patienten (19,1 %) (30 Tage Nachverfolgung) bzw. 64 Patienten (20,0 %) (100 Tage Nachverfolgung) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und 56 Patienten (17,5 %) (30 Tage Nachverfolgung) bzw. 57 Patienten (17,8 %) (100 Tage Nachverfolgung) im Sunitinib-Arm trat bis zum 10. September 2020 mindestens eine Nephritis oder eine Nierenfunktionsstörung auf. Somit war der Anteil an Patienten mit Ereignis für die Kombinationstherapie vergleichbar. Die mediane Zeit [95%-KI] bis zur ersten Nephritis oder eine Nierenfunktionsstörung war in beiden Armen und für beide Nachverfolgungsdauern jeweils n.e. [n.e.; n.e.] Monate. Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich im Cabozantinib +Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine Reduktion des Risikos für das Auftreten einer Nephritis oder einer Nierenfunktionsstörung (HR [95%-KI]: 0,84 [0,60; 1,27] bei einer Nachverfolgung um 30 Tage und um 0,94 [0,65; 1,35] bei einer Nachverfolgung um 100 Tage). Die Ergebnisse in den beiden Subpopulationen waren vergleichbar. Die zugehörigen Kaplan-Meier Kurven werden im Datenanhang dargestellt.

Pneumonitis als immunvermitteltes UE von besonderem Interesse

Bei 18 Patienten (5,6 %) (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgung) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und 0 Patienten (0,0 %) (30 Tage Nachverfolgung) bzw. 1 Patienten (0,3 %) (100 Tage Nachverfolgung) im Sunitinib-Arm trat bis zum 10. September 2020 mindestens eine Pneumonitis auf. Somit war der Anteil an Patienten mit Ereignis für die Kombinationstherapie höher. Die mediane Zeit [95%-KI] bis zur ersten Pneumonitis war in beiden Armen und für beide Nachverfolgungsdauern jeweils n.e. [n.e.; n.e.] Monate. Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich im Cabozantinib +Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine Erhöhung des Risikos für das Auftreten einer Pneumonitis (HR [95%-KI]: >99,99 [<0,01; n.b.] bei einer Nachverfolgung um 30 Tage und um 15,45 [2,06; >99,99] bei einer Nachverfolgung um 100 Tage). Die Ergebnisse in den beiden Subpopulationen waren vergleichbar. Die zugehörigen Kaplan-Meier Kurven werden im Datenanhang dargestellt.

Ausschlag als immunvermitteltes UE von besonderem Interesse

Bei 117 Patienten (36,6 %) (30 Tage Nachverfolgung) bzw. 120 Patienten (37,5 %) (100 Tage Nachverfolgung) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und 44 Patienten (13,8 %) (30 Tage Nachverfolgung) bzw. 46 Patienten (14,4 %) (100 Tage Nachverfolgung) im Sunitinib-Arm trat bis zum 10. September 2020 mindestens ein Ausschlag auf. Somit war der Anteil an Patienten mit Ereignis für die Kombinationstherapie höher. Die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten Ausschlag war im Cabozantinib + Nivolumab-Arm n.e. [2343,00.; n.e.] Monate (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgung) und im Sunitinib-Arm n.e. [n.e.; n.e.] Monate (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgung). Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich im Cabozantinib +Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine signifikante Erhöhung des Risikos für das Auftreten eines Ausschlags (HR [95%-KI]: 2,60 [1,83; 3,68] bei einer Nachverfolgung

um 30 Tage und um 2,65 [1,88; 3,73] bei einer Nachverfolgung um 100 Tage). Die Ergebnisse in den beiden Subpopulationen waren vergleichbar. Die zugehörigen Kaplan-Meier Kurven werden im Datenanhang dargestellt.

Tabelle 4-41: Ergebnisse zu Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Andere unerwünschte Ereignisse aus RCT (CheckMate-9ER) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Cabozantinib und Nivolumab	Sunitinib
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Datenschnitt vom 10.09.2020		
Nachverfolgungsperiode: 30 Tage		
Gesamtpopulation		
Alle	7/320 (2,2)	0/320 (0,0)
Enzephalitis	2/320 (0,6)	0/320 (0,0)
Guillain-Barre-Syndrom	1/320 (0,3)	0/320 (0,0)
Myokarditis	1/320 (0,3)	0/320 (0,0)
Pankreatitis	2/320 (0,6)	0/320 (0,0)
Uveitis	1/320 (0,3)	0/320 (0,0)
Subpopulation D1		
Alle	2/74 (2,7)	0/71 (0,0)
Enzephalitis	0/74 (0,0)	0/71 (0,0)
Guillain-Barre-Syndrom	0/74 (0,0)	0/71 (0,0)
Myokarditis	1/74 (1,4)	0/71 (0,0)
Pankreatitis	0/74 (0,0)	0/71 (0,0)
Uveitis	1/74 (1,4)	0/71 (0,0)
Subpopulation D2		
Alle	5/246 (2,0)	0/249 (0,0)
Enzephalitis	2/246 (0,8)	0/249 (0,0)
Guillain-Barre-Syndrom	1/246 (0,4)	0/249 (0,0)
Myokarditis	0/246 (0,0)	0/249 (0,0)
Pankreatitis	2/246 (0,8)	0/249 (0,0)
Uveitis	0/246 (0,0)	0/249 (0,0)

Endpunkt	Cabozantinib und Nivolumab	Sunitinib
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Nachverfolgungsperiode: 100 Tage		
Gesamtpopulation		
Alle	8/320 (2,5)	1/320 (0,3)
Enzephalitis	2/320 (0,6)	0/320 (0,0)
Guillain-Barre-Syndrom	1/320 (0,3)	0/320 (0,0)
Myokarditis	1/320 (0,3)	0/320 (0,0)
Pankreatitis	3/320 (0,9)	0/320 (0,0)
Uveitis	1/320 (0,3)	1/320 (0,3)
Subpopulation D1		
Alle	2/74 (2,7)	1/71 (1,4)
Enzephalitis	0/74 (0,0)	0/71 (0,0)
Guillain-Barre-Syndrom	0/74 (0,0)	0/71 (0,0)
Myokarditis	1/74 (1,4)	0/71 (0,0)
Pankreatitis	0/74 (0,0)	0/71 (0,0)
Uveitis	1/74 (1,4)	1/71 (1,4)
Subpopulation D2		
Alle	6/246 (2,4)	0/249 (0,0)
Enzephalitis	2/246 (0,8)	0/249 (0,0)
Guillain-Barre-Syndrom	1/246 (0,4)	0/249 (0,0)
Myokarditis	0/046 (0,0)	0/249 (0,0)
Pankreatitis	3/246 (1,2)	0/249 (0,0)
Uveitis	0/246 (0,0)	0/249 (0,0)

Die nachfolgend beschriebenen Ergebnisse zum Endpunkt andere UE von besonderem Interesse beziehen sich auf Datenschnitt vom 10. September 2020. Die Darstellung der Analysen erfolgt in Tabelle 4-41. Generell zeigten die Auswertungen zum Datenschnitt vom

10. September 2020 ähnliche Ergebnisse wie der Datenschnitt vom 30. März 2020, was für eine hohe Robustheit der Ergebnisse spricht.

Alle anderen UE von besonderem Interesse

Bei 7 Patienten (2,2 %) (30 Tage Nachverfolgung) bzw. 8 Patienten (2,5 %) (100 Tage Nachverfolgung) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und 0 Patienten (0 %) (30 Tage Nachverfolgung) bzw. 1 Patienten (0,3 %) (100 Tage Nachverfolgung) im Sunitinib-Arm trat bis zum 10. September 2020 mindestens ein anderes UE von besonderem Interesse auf. Somit war der Anteil an Patienten mit Ereignis für die Kombinationstherapie höher. Die Ergebnisse in den beiden Subpopulationen sind vergleichbar. In Subpopulation D1 trat bis zum 10. September 2020 bei 2 Patienten (2,7 %) (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgung) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und 0 Patienten (0 %) (30 Tage Nachverfolgung) bzw. 1 Patienten (0,3 %) (100 Tage Nachverfolgung) im Sunitinib-Arm mindestens ein anderes UE von besonderem Interesse auf. In Subpopulation D2 trat bis zum 10. September 2020 bei 5 Patienten (2,0 %) (30 Tage Nachverfolgung) bzw. 6 Patienten (2,4 %) (100 Tage Nachverfolgung) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und keinem Patienten (0 %) (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgung) im Sunitinib-Arm mindestens ein anderes UE von besonderem Interesse auf.

Enzephalitis als anderes UE von besonderem Interesse

Bei 2 Patienten (0,6 %) (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgung) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und 0 Patienten (0 %) (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgung) im Sunitinib-Arm trat bis zum 10. September 2020 mindestens eine Enzephalitis auf. Somit war der Anteil an Patienten mit Ereignis für die Kombinationstherapie vergleichbar. Die Ergebnisse in den beiden Subpopulationen sind vergleichbar. In Subpopulation D1 trat bis zum 10. September 2020 sowohl im Cabozantinib + Nivolumab-Arm als im Sunitinib-Arm keine Enzephalitis auf. In Subpopulation D2 trat bis zum 10. September 2020 bei 2 Patienten (0,8 %) (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgung) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und 0 Patienten (0 %) (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgung) im Sunitinib-Arm mindestens eine Enzephalitis auf.

Guillain-Barre-Syndrom als anderes UE von besonderem Interesse

Bei 1 Patienten (0,3 %) (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgung) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und 0 Patienten (0 %) (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgung) im Sunitinib-Arm trat bis zum 10. September 2020 mindestens ein Guillain-Barre-Syndrom auf. Somit war der Anteil an Patienten mit Ereignis für die Kombinationstherapie vergleichbar. Die Ergebnisse in den beiden Subpopulationen sind vergleichbar. In Subpopulation D1 trat bis zum 10. September 2020 sowohl im Cabozantinib + Nivolumab-Arm als auch im Sunitinib-Arm kein Guillain-Barre-Syndrom auf. In Subpopulation D2 trat bis zum 10. September 2020 bei 1 Patienten (0,4 %) (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgung) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und 0 Patienten (0 %) (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgung) im Sunitinib-Arm mindestens ein Guillain-Barre-Syndrom auf.

Myokarditis als anderes UE von besonderem Interesse

Bei 1 Patienten (0,3 %) (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgung) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und 0 Patienten (0 %) (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgung) im Sunitinib-Arm trat bis zum 10. September 2020 mindestens eine Myokarditis auf. Somit war der Anteil an Patienten mit Ereignis für die Kombinationstherapie vergleichbar. Die Ergebnisse in den beiden Subpopulationen sind vergleichbar. In Subpopulation D1 trat bis zum 10. September 2020 bei 1 Patienten (1,4 %) (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgung) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und 0 Patienten (0 %) (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgung) im Sunitinib-Arm mindestens eine Myokarditis auf. In Subpopulation D2 trat bis zum 10. September 2020 sowohl im Cabozantinib + Nivolumab-Arm als im Sunitinib-Arm keine Myokarditis auf.

Pankreatitis als anderes UE von besonderem Interesse

Bei 2 Patienten (0,6 %) (30 Tage Nachverfolgung) bzw. 3 Patienten (0,9 %) (100 Tage Nachverfolgung) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und 0 Patienten (0 %) (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgung) im Sunitinib-Arm trat bis zum 10. September 2020 mindestens eine Pankreatitis auf. Somit war der Anteil an Patienten mit Ereignis für die Kombinationstherapie vergleichbar. Die Ergebnisse in den beiden Subpopulationen sind vergleichbar. In Subpopulation D1 trat bis zum 10. September 2020 sowohl im Cabozantinib + Nivolumab-Arm als auch im Sunitinib-Arm keine Pankreatitis auf. In Subpopulation D2 trat bis zum 10. September 2020 bei 2 Patienten (0,8 %) (30 Tage Nachverfolgung) bzw. 3 Patienten (1,2 %) (100 Tage Nachverfolgung) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und keinem Patienten (0 %) (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgung) im Sunitinib-Arm mindestens eine Pankreatitis auf.

Uveitis als anderes UE von besonderem Interesse

Bei 1 Patienten (0,3 %) (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgung) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und 0 Patienten (0 %) (30 Tage Nachverfolgung) bzw. 1 Patienten (0,3 %) (100 Tage Nachverfolgung) im Sunitinib-Arm trat bis zum 10. September 2020 mindestens eine Uveitis auf. Somit war der Anteil an Patienten mit Ereignis für die Kombinationstherapie vergleichbar. Die Ergebnisse in den beiden Subpopulationen sind vergleichbar. In Subpopulation D1 trat bis zum 10. September 2020 bei 1 Patienten (1,4 %) (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgung) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und 0 Patienten (0 %) (30 Tage Nachverfolgung) bzw. 1 Patienten (1,4 %) (100 Tage Nachverfolgung) im Sunitinib-Arm mindestens eine Uveitis auf. In Subpopulation D2 trat bis zum 10. September 2020 sowohl im Cabozantinib + Nivolumab-Arm als im Sunitinib-Arm keine Uveitis auf.

Tabelle 4-42: Unerwünschte Ereignisse (mit Nachbeobachtung 30 Tage) aus RCT (CheckMate-9ER) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Datenschnitt vom 10.09.2020						
Gesamtpopulation						
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems						
Gesamte SOC	85/320 (26,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	148/320 (46,3)	9,82 [6,97; 21,39]	0,40 [0,30; 0,52]	<0,0001
Anämie	53/320 (16,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	82/320 (25,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,45 [0,32; 0,64]	<0,0001
Leukopenie	7/320 (2,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	27/320 (8,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,19 [0,08; 0,45]	<0,0001
Neutropenie	16/320 (5,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	53/320 (16,6)	n. e. [25,76; n. e.]	0,22 [0,13; 0,39]	<0,0001
Thrombozytopenie	26/320 (8,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	64/320 (20,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,33 [0,21; 0,51]	<0,0001
Herzerkrankungen						
Gesamte SOC	28/320 (8,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	19/320 (5,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,17 [0,65; 2,12]	0,6071

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths						
Gesamte SOC	21/320 (6,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	10/320 (3,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,63 [0,76; 3,48]	0,2069
Vertigo	11/320 (3,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/320 (0,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	8,54 [1,10; 66,43]	0,0140
Endokrine Erkrankungen						
Gesamte SOC	133/320 (41,6)	n. e. [1656,00; n. e.]	106/320 (33,1)	20,93 [13,37; n. e.]	1,08 [0,83; 1,40]	0,5548
Nebenniereninsuffizienz	14/320 (4,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/320 (0,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	10,36 [1,36; 79,11]	0,0053
Schilddrüsenüberfunktion	32/320 (10,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	11/320 (3,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,64 [1,33; 5,24]	0,0040
Schilddrüsenunterfunktion	114/320 (35,6)	n. e. [2372,00; n. e.]	98/320 (30,6)	n. e. [14,03; n. e.]	0,94 [0,72; 1,24]	0,6789
Augenerkrankungen						
Gesamte SOC	40/320 (12,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	30/320 (9,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,05 [0,65; 1,69]	0,8451

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
Gesamte SOC	269/320 (84,1)	187,00 [141,00; 230,00]	255/320 (79,7)	0,72 [0,66; 0,89]	0,75 [0,63; 0,89]	0,0012
Abdominalschmerz	57/320 (17,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	28/320 (8,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,55 [0,98; 2,46]	0,0585
Schmerzen Oberbauch	24/320 (7,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	22/320 (6,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,88 [0,49; 1,59]	0,6769
Obstipation	45/320 (14,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	41/320 (12,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,91 [0,60; 1,40]	0,6788
Diarrhoe	207/320 (64,7)	555,00 [467,00; 683,00]	157/320 (49,1)	7,29 [5,75; 11,37]	1,14 [0,93; 1,41]	0,2134
Mundtrockenheit	22/320 (6,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	12/320 (3,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,66 [0,82; 3,37]	0,1546
Dyspepsie	28/320 (8,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	41/320 (12,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,53 [0,32; 0,86]	0,0090
Flatulenz	14/320 (4,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	16/320 (5,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,66 [0,32; 1,36]	0,2516

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Gastroösophageale Refluxerkrankung	27/320 (8,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	40/320 (12,5)	n. e. [28,75; n. e.]	0,52 [0,32; 0,86]	0,0094
Hämorrhoiden	13/320 (4,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	6/320 (1,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,70 [0,64; 4,52]	0,2791
Übelkeit	92/320 (28,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	101/320 (31,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,72 [0,54; 0,96]	0,0257
Mundschmerzen	12/320 (3,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	11/320 (3,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,95 [0,42; 2,17]	0,9074
Stomatitis	58/320 (18,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	81/320 (25,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,55 [0,39; 0,77]	0,0004
Zahnschmerzen	11/320 (3,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	8/320 (2,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,97 [0,38; 2,45]	0,9483
Erbrechen	59/320 (18,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	66/320 (20,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,70 [0,49; 0,99]	0,0445
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
Gesamte SOC	228/320 (71,3)	292,00 [233,00; 378,00]	231/320 (72,2)	1,64 [1,18; 2,10]	0,76 [0,63; 0,92]	0,0043

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Asthenie	72/320 (22,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	60/320 (18,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,03 [0,73; 1,45]	0,8679
Schüttelfrost	14/320 (4,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	10/320 (3,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,21 [0,54; 2,74]	0,6402
Ermüdung	105/320 (32,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	114/320 (35,6)	n. e. [16,33; n. e.]	0,75 [0,57; 0,98]	0,0369
Unwohlsein	12/320 (3,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	17/320 (5,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,56 [0,26; 1,19]	0,1270
Schleimhautentzündung	70/320 (21,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	83/320 (25,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,69 [0,50; 0,95]	0,0225
Ödem peripher	41/320 (12,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	32/320 (10,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,97 [0,61; 1,55]	0,8940
Schmerz	17/320 (5,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	20/320 (6,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,75 [0,39; 1,43]	0,3764
Fieber	45/320 (14,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	28/320 (8,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,32 [0,82; 2,13]	0,2456

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Leber- und Gallenerkrankungen						
Gesamte SOC	55/320 (17,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	39/320 (12,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,24 [0,82; 1,88]	0,3014
Lebertoxizität	18/320 (5,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	10/320 (3,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,74 [0,80; 3,76]	0,1580
Ikterus	1/320 (0,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	10/320 (3,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,09 [0,01; 0,70]	0,0038
Erkrankungen des Immunsystems						
Gesamte SOC	16/320 (5,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	6/320 (1,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,02 [0,78; 5,23]	0,1413
Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
Gesamte SOC	182/320 (56,9)	1117,00 [966,00; 1482,00]	114/320 (35,6)	20,30 [12,75; n. e.]	1,31 [1,03; 1,67]	0,0253
Grippe	14/320 (4,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	5/320 (1,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,26 [0,81; 6,33]	0,1101
Nasopharyngitis	23/320 (7,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	14/320 (4,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,31 [0,67; 2,55]	0,4308

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Pneumonie	14/320 (4,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	16/320 (5,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,67 [0,32; 1,38]	0,2710
Sinusitis	10/320 (3,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	6/320 (1,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,27 [0,46; 3,55]	0,6434
Infektion der oberen Atemwege	35/320 (10,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	14/320 (4,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,79 [0,96; 3,34]	0,0655
Harnwegsinfektion	30/320 (9,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	23/320 (7,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,94 [0,54; 1,63]	0,8185
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen						
Gesamte SOC	61/320 (19,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	31/320 (9,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,54 [0,99; 2,38]	0,0526
Kontusion	10/320 (3,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/320 (0,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	7,42 [0,94; 58,30]	0,0257
Sturz	10/320 (3,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	4/320 (1,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,70 [0,53; 5,49]	0,3688
Untersuchungen						
Gesamte SOC	216/320 (67,5)	404,00 [322,00; 621,00]	180/320 (56,3)	5,78 [3,48; 9,69]	1,15 [0,94; 1,41]	0,1539

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Alaninaminotransferase erhöht	95/320 (29,7)	n. e. [2684,00; n. e.]	29/320 (9,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,04 [2,00; 4,63]	<0,0001
Amylase erhöht	52/320 (16,3)	3174,00 [3174,00; n. e.]	31/320 (9,7)	n. e. [27,10; n. e.]	1,32 [0,84; 2,08]	0,2238
Aspartataminotransferase erhöht	88/320 (27,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	38/320 (11,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,07 [1,41; 3,04]	0,0001
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	38/320 (11,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	28/320 (8,8)	30,59 [n. e.; n. e.]	1,16 [0,71; 1,91]	0,5497
Bilirubin im Blut erhöht	19/320 (5,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	13/320 (4,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,16 [0,57; 2,38]	0,6784
Cholesterin im Blut erhöht	15/320 (4,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	11/320 (3,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,69 [0,30; 1,58]	0,3714
Kreatinin im Blut erhöht	47/320 (14,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	48/320 (15,0)	n. e. [25,72; n. e.]	0,78 [0,52; 1,18]	0,2339
Laktatdehydrogenase im Blut erhöht	12/320 (3,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	3/320 (0,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,85 [1,08; 13,67]	0,0250
Magnesium im Blut erniedrigt	11/320 (3,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	3/320 (0,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,89 [0,80; 10,48]	0,0907

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Natrium im Blut erniedrigt	12/320 (3,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	3/320 (0,9)	n. e. [28,06; n. e.]	2,39 [0,65; 8,69]	0,1749
Thyreotropin im Blut erhöht	27/320 (8,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	20/320 (6,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,21 [0,68; 2,17]	0,5163
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	14/320 (4,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	7/320 (2,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,72 [0,68; 4,33]	0,2449
Lipase erhöht	57/320 (17,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	38/320 (11,9)	n. e. [27,10; n. e.]	1,26 [0,83; 1,92]	0,2627
Lymphozytenzahl erniedrigt	6/320 (1,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	11/320 (3,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,49 [0,18; 1,33]	0,1547
Neutrophilenzahl erniedrigt	13/320 (4,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	28/320 (8,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,40 [0,21; 0,77]	0,0049
Thrombozytenzahl erniedrigt	18/320 (5,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	62/320 (19,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,23 [0,14; 0,39]	<0,0001
Transaminasen erhöht	13/320 (4,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	8/320 (2,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,22 [0,50; 2,99]	0,6607
Gewicht erniedrigt	37/320 (11,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	12/320 (3,8)	n. e. [28,75; n. e.]	2,91 [1,48; 5,72]	0,0012

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Leukozytenzahl erniedrigt	7/320 (2,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	19/320 (5,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,30 [0,13; 0,72]	0,0042
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
Gesamte SOC	205/320 (64,1)	660,00 [509,00; 920,00]	139/320 (43,4)	16,56 [7,16; n. e.]	1,39 [1,12; 1,73]	0,0026
Appetit vermindert	97/320 (30,3)	n. e. [2786,00; n. e.]	66/320 (20,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,21 [0,88; 1,67]	0,2290
Dehydratation	12/320 (3,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	10/320 (3,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,95 [0,41; 2,21]	0,8997
Hyperglykämie	29/320 (9,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	15/320 (4,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,53 [0,81; 2,87]	0,1882
Hyperkaliämie	22/320 (6,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	7/320 (2,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,34 [0,99; 5,53]	0,0451
Hypalbuminämie	18/320 (5,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	12/320 (3,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,31 [0,63; 2,72]	0,4697
Hypokalzämie	24/320 (7,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	6/320 (1,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,28 [1,34; 8,04]	0,0061

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Hypokaliämie	18/320 (5,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	11/320 (3,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,35 [0,63; 2,86]	0,4377
Hypomagnesiämie	46/320 (14,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	15/320 (4,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,62 [1,46; 4,71]	0,0008
Hyponatriämie	52/320 (16,3)	n. e. [2924,00; n. e.]	30/320 (9,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,41 [0,89; 2,22]	0,1365
Hypophosphatämie	46/320 (14,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	18/320 (5,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,34 [1,35; 4,04]	0,0017
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen						
Gesamte SOC	180/320 (56,3)	976,00 [779,00; 1337,00]	131/320 (40,9)	15,57 [9,59; 23,06]	1,16 [0,92; 1,45]	0,2125
Arthralgie	62/320 (19,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	31/320 (9,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,63 [1,05; 2,52]	0,0269
Arthritis	10/320 (3,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/320 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	>99,99 [<0,01; n. b.]	0,0080
Rückenschmerzen	65/320 (20,3)	2914,00 [2914,00; n. e.]	40/320 (12,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,24 [0,83; 1,85]	0,2917

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Knochenschmerzen	10/320 (3,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	7/320 (2,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,92 [0,34; 2,45]	0,8639
Muskelspasmen	39/320 (12,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	6/320 (1,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	5,47 [2,31; 12,98]	<0,0001
Muskuläre Schwäche	13/320 (4,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	8/320 (2,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,20 [0,49; 2,93]	0,6862
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	17/320 (5,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	11/320 (3,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,13 [0,52; 2,45]	0,7521
Myalgie	17/320 (5,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	24/320 (7,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,50 [0,26; 0,97]	0,0365
Schmerz in einer Extremität	35/320 (10,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	32/320 (10,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,78 [0,48; 1,28]	0,3288
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)						
Gesamte SOC	35/320 (10,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	27/320 (8,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,92 [0,55; 1,54]	0,7507
Progression einer bösartigen Neubildung	16/320 (5,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	16/320 (5,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,73 [0,36; 1,50]	0,3932

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Erkrankungen des Nervensystems						
Gesamte SOC	167/320 (52,2)	963,00 [713,00; 1948,00]	147/320 (45,9)	12,29 [7,52; 20,24]	0,95 [0,76; 1,19]	0,6660
Schwindelgefühl	35/320 (10,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	21/320 (6,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,36 [0,79; 2,34]	0,2725
Dysgeusie	76/320 (23,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	70/320 (21,9)	n. e. [25,89; n. e.]	0,95 [0,69; 1,32]	0,7784
Kopfschmerzen	52/320 (16,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	38/320 (11,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,12 [0,73; 1,71]	0,6040
Parästhesie	12/320 (3,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	9/320 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,87 [0,36; 2,14]	0,7688
Ischialgie	10/320 (3,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	5/320 (1,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,38 [0,47; 4,07]	0,5617
Geschmacksstörung	6/320 (1,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	10/320 (3,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,48 [0,17; 1,34]	0,1525
Psychiatrische Erkrankungen						
Gesamte SOC	63/320 (19,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	42/320 (13,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,19 [0,80; 1,77]	0,3889

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Angst	9/320 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	11/320 (3,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,63 [0,26; 1,54]	0,3055
Depression	16/320 (5,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	10/320 (3,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,23 [0,55; 2,72]	0,6154
Schlaflosigkeit	29/320 (9,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	15/320 (4,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,56 [0,83; 2,92]	0,1644
Erkrankungen der Nieren und Harnwege						
Gesamte SOC	82/320 (25,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	69/320 (21,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,99 [0,72; 1,37]	0,9444
Akute Nierenschädigung	9/320 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	12/320 (3,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,56 [0,23; 1,34]	0,1868
Dysurie	10/320 (3,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	6/320 (1,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,23 [0,44; 3,42]	0,6934
Hämaturie	11/320 (3,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	14/320 (4,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,51 [0,23; 1,15]	0,0998
Proteinurie	35/320 (10,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	29/320 (9,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,06 [0,65; 1,74]	0,8117

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Nierenversagen	10/320 (3,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	4/320 (1,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,06 [0,64; 6,59]	0,2143
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse						
Gesamte SOC	33/320 (10,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	23/320 (7,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,17 [0,68; 2,00]	0,5771
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums						
Gesamte SOC	169/320 (52,8)	1130,00 [683,00; 1492,00]	124/320 (38,8)	n. e. [14,06; n. e.]	1,24 [0,98; 1,56]	0,0738
Husten	58/320 (18,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	52/320 (16,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,90 [0,62; 1,32]	0,5948
Dysphonie	57/320 (17,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	11/320 (3,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	4,86 [2,54; 9,29]	<0,0001
Dyspnoe	32/320 (10,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	31/320 (9,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,80 [0,48; 1,32]	0,3844
Epistaxis	23/320 (7,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	32/320 (10,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,59 [0,34; 1,02]	0,0544
Nasenverstopfung	10/320 (3,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/320 (0,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,76 [0,82; 17,32]	0,0687

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Schmerzen im Oropharynx	29/320 (9,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	12/320 (3,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,17 [1,11; 4,26]	0,0210
Pneumonitis	16/320 (5,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/320 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	>99,99 [<0,01; n. b.]	0,0003
Husten mit Auswurf	10/320 (3,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	7/320 (2,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,08 [0,41; 2,86]	0,8765
Lungenembolie	21/320 (6,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	6/320 (1,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,85 [1,15; 7,12]	0,0187
Rhinorrhoe	12/320 (3,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	3/320 (0,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,26 [0,92; 11,56]	0,0531
Hustensyndrom der oberen Atemwege	12/320 (3,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/320 (0,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	4,60 [1,02; 20,70]	0,0292
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes						
Gesamte SOC	234/320 (73,1)	233,00 [204,00; 279,00]	190/320 (59,4)	3,55 [3,25; 4,40]	1,20 [0,98; 1,45]	0,0721
Alopezie	17/320 (5,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	6/320 (1,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,46 [0,97; 6,28]	0,0511

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Akneähnliche Dermatitis	13/320 (4,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	8/320 (2,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,38 [0,57; 3,36]	0,4710
Trockene Haut	23/320 (7,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	15/320 (4,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,31 [0,68; 2,51]	0,4221
Erythem	14/320 (4,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	3/320 (0,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,47 [0,99; 12,22]	0,0395
Änderungen der Haarfarbe	10/320 (3,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	7/320 (2,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,32 [0,50; 3,48]	0,5729
Palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom	128/320 (40,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	132/320 (41,3)	11,60 [7,10; 17,18]	0,83 [0,65; 1,06]	0,1225
Pruritus	66/320 (20,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	14/320 (4,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	4,01 [2,24; 7,16]	<0,0001
Ausschlag	73/320 (22,8)	n. e. [2812,00; n. e.]	26/320 (8,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,55 [1,62; 4,00]	<0,0001
Ausschlag makulo-papulös	27/320 (8,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	6/320 (1,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,78 [1,55; 9,19]	0,0017
Gelbe Hautfarbe	0/320 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	22/320 (6,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	<0,01 [<0,01; n. b.]	<0,0001

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Gefässerkrankungen						
Gesamte SOC	138/320 (43,1)	2671,00 [1590,00; n. e.]	134/320 (41,9)	14,19 [9,76; n. e.]	0,87 [0,68; 1,11]	0,2527
Hypertonie	116/320 (36,3)	n. e. [2671,00; n. e.]	120/320 (37,5)	n. e. [10,48; n. e.]	0,85 [0,65; 1,10]	0,2093
Hypotonie	14/320 (4,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	6/320 (1,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,71 [0,65; 4,48]	0,2710
Subpopulation D1						
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems						
Gesamte SOC	23/74 (31,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	36/71 (50,7)	11,04 [5,52; n. e.]	0,47 [0,28; 0,80]	0,0046
Anämie	10/74 (13,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	18/71 (25,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,36 [0,16; 0,82]	0,0110
Leukopenie	3/74 (4,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	9/71 (12,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,22 [0,06; 0,82]	0,0140
Neutropenie	6/74 (8,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	15/71 (21,1)	n. e. [22,54; n. e.]	0,31 [0,12; 0,81]	0,0121

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Thrombozytopenie	10/74 (13,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	23/71 (32,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,36 [0,17; 0,75]	0,0045
Endokrine Erkrankungen						
Gesamte SOC	30/74 (40,5)	n. e. [1469,00; n. e.]	28/71 (39,4)	16,56 [12,45; n. e.]	0,88 [0,53; 1,49]	0,6425
Schilddrüsenüberfunktion	10/74 (13,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	7/71 (9,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,29 [0,49; 3,39]	0,6026
Schilddrüsenunterfunktion	22/74 (29,7)	n. e. [2372,00; n. e.]	25/71 (35,2)	17,45 [13,37; n. e.]	0,65 [0,36; 1,16]	0,1381
Augenerkrankungen						
Gesamte SOC	14/74 (18,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	7/71 (9,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,62 [0,65; 4,04]	0,2984
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
Gesamte SOC	65/74 (87,8)	179,00 [141,00; 233,00]	64/71 (90,1)	0,62 [0,46; 0,95]	0,61 [0,43; 0,87]	0,0067
Abdominalschmerz	11/74 (14,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	12/71 (16,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,70 [0,31; 1,61]	0,3982

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Schmerzen Oberbauch	8/74 (10,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	5/71 (7,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,38 [0,45; 4,24]	0,5685
Obstipation	8/74 (10,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	11/71 (15,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,63 [0,25; 1,56]	0,3082
Diarrhoe	56/74 (75,7)	437,00 [227,00; 1061,00]	37/71 (52,1)	8,71 [3,48; n. e.]	1,54 [1,01; 2,34]	0,0434
Dyspepsie	10/74 (13,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	12/71 (16,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,70 [0,30; 1,62]	0,3986
Gastroösophageale Refluxerkrankung	9/74 (12,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	10/71 (14,1)	28,75 [n. e.; n. e.]	0,74 [0,30; 1,84]	0,5203
Übelkeit	25/74 (33,8)	n. e. [2385,00; n. e.]	28/71 (39,4)	n. e. [9,99; n. e.]	0,72 [0,42; 1,25]	0,2483
Stomatitis	12/74 (16,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	25/71 (35,2)	n. e. [18,17; n. e.]	0,33 [0,16; 0,66]	0,0010
Erbrechen	15/74 (20,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	17/71 (23,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,68 [0,34; 1,37]	0,2782

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
Gesamte SOC	59/74 (79,7)	233,00 [141,00; 338,00]	56/71 (78,9)	1,61 [0,72; 2,07]	0,89 [0,61; 1,29]	0,5356
Asthenie	16/74 (21,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	13/71 (18,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,08 [0,52; 2,26]	0,8286
Ermüdung	30/74 (40,5)	n. e. [854,00; n. e.]	37/71 (52,1)	8,64 [2,83; n. e.]	0,69 [0,43; 1,12]	0,1349
Schleimhautentzündung	21/74 (28,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	26/71 (36,6)	n. e. [17,48; n. e.]	0,65 [0,36; 1,16]	0,1394
Ödem peripher	10/74 (13,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	5/71 (7,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,55 [0,52; 4,62]	0,4275
Fieber	13/74 (17,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	6/71 (8,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,69 [0,64; 4,47]	0,2822
Leber- und Gallenerkrankungen						
Gesamte SOC	9/74 (12,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	10/71 (14,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,84 [0,34; 2,06]	0,6950

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
Gesamte SOC	41/74 (55,4)	1117,00 [720,00; 2546,00]	24/71 (33,8)	n. e. [9,79; n. e.]	1,39 [0,83; 2,33]	0,2133
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen						
Gesamte SOC	12/74 (16,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	9/71 (12,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,07 [0,45; 2,56]	0,8752
Untersuchungen						
Gesamte SOC	56/74 (75,7)	237,00 [184,00; 365,00]	49/71 (69,0)	4,80 [2,10; 10,38]	1,27 [0,86; 1,87]	0,2287
Alaninaminotransferase erhöht	22/74 (29,7)	n. e. [2480,00; n. e.]	11/71 (15,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,82 [0,88; 3,76]	0,1009
Amylase erhöht	15/74 (20,3)	3174,00 [n. e.; n. e.]	10/71 (14,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,27 [0,56; 2,87]	0,5632
Aspartataminotransferase erhöht	22/74 (29,7)	n. e. [2664,00; n. e.]	13/71 (18,3)	n. e. [23,72; n. e.]	1,56 [0,78; 3,11]	0,2038
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	8/74 (10,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	7/71 (9,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,02 [0,37; 2,81]	0,9608

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Kreatinin im Blut erhöht	9/74 (12,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	13/71 (18,3)	n. e. [24,41; n. e.]	0,59 [0,25; 1,40]	0,2263
Thyreotropin im Blut erhöht	11/74 (14,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	3/71 (4,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,51 [0,98; 12,59]	0,0401
Lipase erhöht	14/74 (18,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	15/71 (21,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,79 [0,38; 1,65]	0,5447
Neutrophilenzahl erniedrigt	5/74 (6,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	9/71 (12,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,49 [0,16; 1,47]	0,1960
Thrombozytenzahl erniedrigt	8/74 (10,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	17/71 (23,9)	n. e. [24,15; n. e.]	0,39 [0,17; 0,90]	0,0234
Gewicht erniedrigt	13/74 (17,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	3/71 (4,2)	28,75 [n. e.; n. e.]	6,18 [1,39; 27,46]	0,0063
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
Gesamte SOC	59/74 (79,7)	473,00 [233,00; 890,00]	35/71 (49,3)	16,56 [4,27; n. e.]	1,76 [1,15; 2,69]	0,0078
Appetit vermindert	33/74 (44,6)	n. e. [1193,00; n. e.]	15/71 (21,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,01 [1,09; 3,71]	0,0225

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Hyperglykämie	8/74 (10,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	7/71 (9,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,99 [0,36; 2,74]	0,9850
Hypokalzämie	8/74 (10,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/71 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,27 [0,69; 15,42]	0,1138
Hypomagnesiämie	16/74 (21,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	3/71 (4,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	4,77 [1,39; 16,39]	0,0062
Hyponatriämie	13/74 (17,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	9/71 (12,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,22 [0,52; 2,87]	0,6470
Hypophosphatämie	11/74 (14,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	4/71 (5,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,61 [0,83; 8,22]	0,0879
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen						
Gesamte SOC	44/74 (59,5)	795,00 [499,00; 2040,00]	35/71 (49,3)	10,25 [5,91; n. e.]	1,06 [0,68; 1,66]	0,8043
Arthralgie	17/74 (23,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	8/71 (11,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,72 [0,74; 4,01]	0,2022
Rückenschmerzen	14/74 (18,9)	3036,00 [n. e.; n. e.]	7/71 (9,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,62 [0,65; 4,07]	0,2968

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Median [95 %-KI] (Monate) [a]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median [95 %-KI] (Monate) [a]**	**HR [95 %-KI] [b]**	**p-Wert [c]**
Muskelspasmen	12/74 (16,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/71 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	5,50 [1,23; 24,61]	0,0120
Schmerz in einer Extremität	8/74 (10,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	10/71 (14,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,54 [0,20; 1,45]	0,2150
Erkrankungen des Nervensystems						
Gesamte SOC	46/74 (62,2)	752,00 [256,00; 1948,00]	41/71 (57,7)	5,32 [2,79; 14,42]	0,94 [0,61; 1,43]	0,7694
Schwindelgefühl	13/74 (17,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	5/71 (7,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,07 [0,73; 5,89]	0,1632
Dysgeusie	22/74 (29,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	23/71 (32,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,80 [0,45; 1,44]	0,4620
Kopfschmerzen	14/74 (18,9)	n. e. [2622,00; n. e.]	9/71 (12,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,36 [0,59; 3,16]	0,4695
Psychiatrische Erkrankungen						
Gesamte SOC	15/74 (20,3)	n. e. [2668,00; n. e.]	10/71 (14,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,10 [0,49; 2,48]	0,8103
Schlaflosigkeit	8/74 (10,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	4/71 (5,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,48 [0,44; 4,97]	0,5211

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Erkrankungen der Nieren und Harnwege						
Gesamte SOC	24/74 (32,4)	n. e. [1991,00; n. e.]	19/71 (26,8)	n. e. [20,04; n. e.]	1,09 [0,60; 2,00]	0,7674
Proteinurie	9/74 (12,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	9/71 (12,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,89 [0,35; 2,25]	0,8070
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse						
Gesamte SOC	9/74 (12,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	9/71 (12,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,79 [0,31; 2,00]	0,6134
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums						
Gesamte SOC	42/74 (56,8)	1173,00 [407,00; n. e.]	26/71 (36,6)	n. e. [12,88; n. e.]	1,57 [0,96; 2,57]	0,0674
Husten	16/74 (21,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	13/71 (18,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,04 [0,50; 2,18]	0,9050
Dysphonie	16/74 (21,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/71 (1,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	15,70 [2,08; >99,99]	0,0003
Dyspnoe	9/74 (12,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	8/71 (11,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,85 [0,32; 2,24]	0,7408

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Schmerzen im Oropharynx	14/74 (18,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	4/71 (5,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,18 [1,04; 9,67]	0,0315
Lungenembolie	8/74 (10,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/71 (1,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	7,23 [0,90; 57,92]	0,0291
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes						
Gesamte SOC	61/74 (82,4)	217,00 [174,00; 260,00]	50/71 (70,4)	3,25 [1,71; 4,73]	1,25 [0,85; 1,83]	0,2508
Alopezie	9/74 (12,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/71 (1,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	8,18 [1,04; 64,68]	0,0174
Trockene Haut	11/74 (14,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	3/71 (4,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,04 [0,84; 10,91]	0,0736
Palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom	33/74 (44,6)	n. e. [513,00; n. e.]	41/71 (57,7)	6,21 [3,35; 11,10]	0,69 [0,43; 1,09]	0,1033
Pruritus	20/74 (27,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	3/71 (4,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	6,51 [1,93; 21,96]	0,0005
Ausschlag	18/74 (24,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	5/71 (7,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,32 [1,23; 8,96]	0,0120

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Ausschlag makulo-papulös	8/74 (10,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/71 (1,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	7,65 [0,96; 61,14]	0,0235
Gelbe Hautfarbe	0/74 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	8/71 (11,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	<0,01 [<0,01; n. b.]	0,0033
Gefässerkrankungen						
Gesamte SOC	35/74 (47,3)	n. e. [361,00; n. e.]	38/71 (53,5)	6,24 [2,20; n. e.]	0,80 [0,50; 1,27]	0,3484
Hypertonie	33/74 (44,6)	n. e. [519,00; n. e.]	37/71 (52,1)	6,24 [2,73; n. e.]	0,79 [0,49; 1,27]	0,3259
Subpopulation D2						
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems						
Gesamte SOC	62/246 (25,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	112/249 (45,0)	9,23 [6,31; 22,67]	0,37 [0,27; 0,51]	<0,0001
Anämie	43/246 (17,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	64/249 (25,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,48 [0,32; 0,71]	0,0002
Leukopenie	4/246 (1,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	18/249 (7,2)	n. e. [25,76; n. e.]	0,18 [0,06; 0,53]	0,0005

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Neutropenie	10/246 (4,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	38/249 (15,3)	n. e. [25,76; n. e.]	0,19 [0,09; 0,38]	<0,0001
Thrombozytopenie	16/246 (6,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	41/249 (16,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,31 [0,17; 0,55]	<0,0001
Herzerkrankungen						
Gesamte SOC	21/246 (8,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	16/249 (6,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,00 [0,52; 1,96]	0,9894
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths						
Gesamte SOC	15/246 (6,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	6/249 (2,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,88 [0,72; 4,90]	0,1905
Endokrine Erkrankungen						
Gesamte SOC	103/246 (41,9)	n. e. [1245,00; n. e.]	78/249 (31,3)	21,16 [11,93; n. e.]	1,15 [0,86; 1,55]	0,3457
Nebenniereninsuffizienz	11/246 (4,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/249 (0,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	8,03 [1,03; 62,56]	0,0185
Schilddrüsenüberfunktion	22/246 (8,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	4/249 (1,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	5,00 [1,72; 14,53]	0,0010

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Median [95 %-KI] (Monate) [a]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median [95 %-KI] (Monate) [a]**	**HR [95 %-KI] [b]**	**p-Wert [c]**
Schilddrüsenunterfunktion	92/246 (37,4)	n. e. [1705,00; n. e.]	73/249 (29,3)	n. e. [15,18; n. e.]	1,05 [0,77; 1,44]	0,7466
Augenerkrankungen						
Gesamte SOC	26/246 (10,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	23/249 (9,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,88 [0,50; 1,55]	0,6517
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
Gesamte SOC	204/246 (82,9)	187,00 [135,00; 233,00]	191/249 (76,7)	0,72 [0,66; 1,41]	0,80 [0,65; 0,97]	0,0273
Abdominalschmerz	46/246 (18,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	16/249 (6,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,20 [1,24; 3,91]	0,0061
Schmerzen Oberbauch	16/246 (6,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	17/249 (6,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,74 [0,37; 1,48]	0,3915
Obstipation	37/246 (15,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	30/249 (12,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,02 [0,63; 1,66]	0,9369
Diarrhoe	151/246 (61,4)	562,00 [480,00; 782,00]	120/249 (48,2)	7,29 [5,98; 11,93]	1,03 [0,81; 1,32]	0,7952
Mundtrockenheit	17/246 (6,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	9/249 (3,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,75 [0,78; 3,94]	0,1723

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Dyspepsie	18/246 (7,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	29/249 (11,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,46 [0,25; 0,84]	0,0095
Flatulenz	8/246 (3,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	10/249 (4,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,60 [0,23; 1,55]	0,2878
Gastroösophageale Refluxerkrankung	18/246 (7,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	30/249 (12,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,45 [0,25; 0,82]	0,0076
Hämorrhoiden	10/246 (4,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	5/249 (2,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,55 [0,52; 4,59]	0,4264
Übelkeit	67/246 (27,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	73/249 (29,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,72 [0,51; 1,01]	0,0562
Mundschmerzen	10/246 (4,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	9/249 (3,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,96 [0,39; 2,39]	0,9380
Stomatitis	46/246 (18,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	56/249 (22,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,65 [0,44; 0,97]	0,0333
Erbrechen	44/246 (17,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	49/249 (19,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,70 [0,46; 1,06]	0,0905

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
Gesamte SOC	169/246 (68,7)	322,00 [233,00; 453,00]	175/249 (70,3)	1,74 [1,12; 2,63]	0,72 [0,58; 0,90]	0,0033
Asthenie	56/246 (22,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	47/249 (18,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,01 [0,68; 1,50]	0,9420
Ermüdung	75/246 (30,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	77/249 (30,9)	n. e. [17,05; n. e.]	0,78 [0,57; 1,08]	0,1311
Unwohlsein	6/246 (2,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	14/249 (5,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,31 [0,11; 0,82]	0,0136
Schleimhautentzündung	49/246 (19,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	57/249 (22,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,71 [0,48; 1,04]	0,0789
Ödem peripher	31/246 (12,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	27/249 (10,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,86 [0,51; 1,46]	0,5837
Schmerz	15/246 (6,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	17/249 (6,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,78 [0,39; 1,57]	0,4870
Fieber	32/246 (13,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	22/249 (8,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,22 [0,70; 2,11]	0,4767

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Leber- und Gallenerkrankungen						
Gesamte SOC	46/246 (18,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	29/249 (11,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,38 [0,86; 2,20]	0,1750
Lebertoxizität	14/246 (5,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	5/249 (2,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,71 [0,98; 7,54]	0,0465
Erkrankungen des Immunsystems						
Gesamte SOC	10/246 (4,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	4/249 (1,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,98 [0,61; 6,40]	0,2451
Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
Gesamte SOC	141/246 (57,3)	1114,00 [963,00; 1482,00]	90/249 (36,1)	16,49 [10,05; n. e.]	1,29 [0,99; 1,69]	0,0609
Grippe	10/246 (4,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	3/249 (1,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,62 [0,71; 9,62]	0,1331
Nasopharyngitis	19/246 (7,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	10/249 (4,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,47 [0,68; 3,17]	0,3290
Pneumonie	10/246 (4,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	14/249 (5,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,55 [0,24; 1,25]	0,1468

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Infektion der oberen Atemwege	28/246 (11,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	10/249 (4,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,98 [0,96; 4,10]	0,0613
Harnwegsinfektion	25/246 (10,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	16/249 (6,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,13 [0,60; 2,15]	0,7003
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen						
Gesamte SOC	49/246 (19,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	22/249 (8,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,73 [1,04; 2,87]	0,0335
Untersuchungen						
Gesamte SOC	160/246 (65,0)	552,00 [391,00; 831,00]	131/249 (52,6)	6,90 [3,58; 11,10]	1,11 [0,88; 1,41]	0,3452
Alaninaminotransferase erhöht	73/246 (29,7)	n. e. [2684,00; n. e.]	18/249 (7,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,81 [2,26; 6,40]	<0,0001
Amylase erhöht	37/246 (15,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	21/249 (8,4)	n. e. [27,10; n. e.]	1,35 [0,78; 2,32]	0,2820
Aspartataminotransferase erhöht	66/246 (26,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	25/249 (10,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,34 [1,47; 3,72]	0,0002
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	30/246 (12,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	21/249 (8,4)	30,59 [n. e.; n. e.]	1,21 [0,69; 2,14]	0,5117

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Bilirubin im Blut erhöht	13/246 (5,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	9/249 (3,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,09 [0,46; 2,59]	0,8431
Cholesterin im Blut erhöht	10/246 (4,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	6/249 (2,4)	n. e. [26,45; n. e.]	0,78 [0,27; 2,27]	0,6435
Kreatinin im Blut erhöht	38/246 (15,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	35/249 (14,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,85 [0,53; 1,36]	0,4922
Thyreotropin im Blut erhöht	16/246 (6,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	17/249 (6,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,82 [0,41; 1,63]	0,5689
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	14/246 (5,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	5/249 (2,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,43 [0,86; 6,84]	0,0839
Lipase erhöht	43/246 (17,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	23/249 (9,2)	n. e. [27,10; n. e.]	1,58 [0,94; 2,64]	0,0798
Neutrophilenzahl erniedrigt	8/246 (3,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	19/249 (7,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,36 [0,15; 0,82]	0,0112
Thrombozytenzahl erniedrigt	10/246 (4,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	45/249 (18,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,17 [0,09; 0,34]	<0,0001
Gewicht erniedrigt	24/246 (9,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	9/249 (3,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,20 [1,02; 4,76]	0,0395

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Leukozytenzahl erniedrigt	6/246 (2,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	16/249 (6,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,31 [0,12; 0,78]	0,0092
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
Gesamte SOC	146/246 (59,3)	756,00 [552,00; 1084,00]	104/249 (41,8)	19,38 [6,37; n. e.]	1,28 [0,99; 1,64]	0,0577
Appetit vermindert	64/246 (26,0)	n. e. [2786,00; n. e.]	51/249 (20,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,99 [0,68; 1,44]	0,9503
Dehydratation	10/246 (4,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	7/249 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,10 [0,41; 2,93]	0,8478
Hyperglykämie	21/246 (8,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	8/249 (3,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,99 [0,87; 4,55]	0,0979
Hyperkaliämie	16/246 (6,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	6/249 (2,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,93 [0,75; 5,00]	0,1658
Hypalbuminämie	13/246 (5,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	10/249 (4,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,13 [0,49; 2,58]	0,7770
Hypokalzämie	16/246 (6,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	4/249 (1,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,28 [1,09; 9,86]	0,0251

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Hypokaliämie	13/246 (5,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	8/249 (3,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,32 [0,54; 3,21]	0,5383
Hypomagnesiämie	30/246 (12,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	12/249 (4,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,09 [1,07; 4,10]	0,0276
Hyponatriämie	39/246 (15,9)	n. e. [2924,00; n. e.]	21/249 (8,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,49 [0,87; 2,55]	0,1425
Hypophosphatämie	35/246 (14,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	14/249 (5,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,26 [1,21; 4,21]	0,0085
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen						
Gesamte SOC	136/246 (55,3)	992,00 [785,00; 1426,00]	96/249 (38,6)	16,43 [10,58; n. e.]	1,19 [0,91; 1,56]	0,1936
Arthralgie	45/246 (18,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	23/249 (9,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,60 [0,96; 2,65]	0,0697
Rückenschmerzen	51/246 (20,7)	2914,00 [2914,00; n. e.]	33/249 (13,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,16 [0,74; 1,82]	0,5118
Muskelspasmen	27/246 (11,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	4/249 (1,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	5,46 [1,90; 15,70]	0,0004

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Median [95 %-KI] (Monate) [a]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median [95 %-KI] (Monate) [a]**	**HR [95 %-KI] [b]**	**p-Wert [c]**
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	12/246 (4,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	9/249 (3,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,92 [0,38; 2,21]	0,8440
Myalgie	13/246 (5,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	17/249 (6,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,51 [0,24; 1,11]	0,0837
Schmerz in einer Extremität	27/246 (11,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	22/249 (8,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,89 [0,50; 1,57]	0,6884
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)						
Gesamte SOC	30/246 (12,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	23/249 (9,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,88 [0,50; 1,54]	0,6549
Progression einer bösartigen Neubildung	15/246 (6,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	14/249 (5,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,77 [0,36; 1,64]	0,4952
Erkrankungen des Nervensystems						
Gesamte SOC	121/246 (49,2)	1229,00 [723,00; n. e.]	106/249 (42,6)	14,65 [8,77; n. e.]	0,96 [0,73; 1,24]	0,7445
Schwindelgefühl	22/246 (8,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	16/249 (6,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,13 [0,59; 2,17]	0,7049
Dysgeusie	54/246 (22,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	47/249 (18,9)	n. e. [25,89; n. e.]	1,03 [0,70; 1,53]	0,8775

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Median [95 %-KI] (Monate) [a]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median [95 %-KI] (Monate) [a]**	**HR [95 %-KI] [b]**	**p-Wert [c]**
Kopfschmerzen	38/246 (15,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	29/249 (11,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,04 [0,64; 1,70]	0,8621
Psychiatrische Erkrankungen						
Gesamte SOC	48/246 (19,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	32/249 (12,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,22 [0,77; 1,91]	0,3940
Depression	12/246 (4,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	8/249 (3,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,18 [0,48; 2,90]	0,7219
Schlaflosigkeit	21/246 (8,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	11/249 (4,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,59 [0,76; 3,31]	0,2159
Erkrankungen der Nieren und Harnwege						
Gesamte SOC	58/246 (23,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	50/249 (20,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,95 [0,65; 1,39]	0,7861
Akute Nierenschädigung	5/246 (2,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	10/249 (4,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,36 [0,12; 1,08]	0,0586
Hämaturie	8/246 (3,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	11/249 (4,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,44 [0,17; 1,13]	0,0812
Proteinurie	26/246 (10,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	20/249 (8,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,14 [0,63; 2,05]	0,6632

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse						
Gesamte SOC	24/246 (9,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	14/249 (5,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,41 [0,73; 2,75]	0,3060
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums						
Gesamte SOC	127/246 (51,6)	1048,00 [647,00; 2168,00]	98/249 (39,4)	21,29 [13,63; n. e.]	1,15 [0,88; 1,50]	0,3023
Husten	42/246 (17,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	39/249 (15,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,86 [0,55; 1,33]	0,4881
Dysphonie	41/246 (16,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	10/249 (4,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,77 [1,88; 7,57]	<0,0001
Dyspnoe	23/246 (9,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	23/249 (9,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,78 [0,43; 1,41]	0,4142
Epistaxis	19/246 (7,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	25/249 (10,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,62 [0,34; 1,13]	0,1139
Schmerzen im Oropharynx	15/246 (6,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	8/249 (3,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,67 [0,70; 3,95]	0,2400
Pneumonitis	14/246 (5,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/249 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	>99,99 [<0,01; n. b.]	0,0007

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Median [95 %-KI] (Monate) [a]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median [95 %-KI] (Monate) [a]**	**HR [95 %-KI] [b]**	**p-Wert [c]**
Lungenembolie	13/246 (5,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	5/249 (2,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,00 [0,70; 5,67]	0,1857
Hustensyndrom der oberen Atemwege	11/246 (4,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/249 (0,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	4,20 [0,92; 19,10]	0,0441
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes						
Gesamte SOC	173/246 (70,3)	233,00 [191,00; 302,00]	140/249 (56,2)	3,84 [3,38; 5,06]	1,18 [0,94; 1,48]	0,1586
Akneähnliche Dermatitis	11/246 (4,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	7/249 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,30 [0,50; 3,39]	0,5861
Trockene Haut	12/246 (4,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	12/249 (4,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,86 [0,39; 1,93]	0,7197
Erythem	10/246 (4,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/249 (0,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	6,91 [0,87; 54,86]	0,0346
Palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom	95/246 (38,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	91/249 (36,5)	15,77 [7,66; n. e.]	0,89 [0,66; 1,19]	0,4254
Pruritus	46/246 (18,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	11/249 (4,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,34 [1,72; 6,49]	0,0002

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Median [95 %-KI] (Monate) [a]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median [95 %-KI] (Monate) [a]**	**HR [95 %-KI] [b]**	**p-Wert [c]**
Ausschlag	55/246 (22,4)	n. e. [2812,00; n. e.]	21/249 (8,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,36 [1,42; 3,92]	0,0007
Ausschlag makulo-papulös	19/246 (7,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	5/249 (2,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,02 [1,12; 8,15]	0,0221
Gelbe Hautfarbe	0/246 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	14/249 (5,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	<0,01 [<0,01; n. b.]	<0,0001
Gefässerkrankungen						
Gesamte SOC	103/246 (41,9)	2306,00 [1590,00; n. e.]	96/249 (38,6)	14,19 [9,99; n. e.]	0,90 [0,67; 1,19]	0,4433
Hypertonie	83/246 (33,7)	n. e. [2671,00; n. e.]	83/249 (33,3)	n. e. [14,39; n. e.]	0,87 [0,64; 1,19]	0,3911
Hypotonie	14/246 (5,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	5/249 (2,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,06 [0,74; 5,78]	0,1587

a: Median und 95 %-KI wurden mittels eines unstratifizierten Produkt-Limit-Schätzer-Überlebensmodell geschätzt.

b: Die Hazard Ratio basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate), stratifiziert nach dem prognostischen IMDC-Risiko-Score (0, 1 – 2, 3 – 6), der PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 % versus < 1 %, unbestimmt) und der Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt), wie im IRT eingegeben (für die Gesamtpopulation) bzw. nach PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt) und Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für Subpopulation D1) bzw. nach IMDC-Prognose-Risiko-Score (1 – 2, 3 –6), PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt) und Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für Subpopulation D2) und war relativ zur Sunitinib-Gruppe mit < 1 zugunsten der Cabozantinib + Nivolumab-Gruppe.

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
c: Der P-Wert basiert auf einem stratifizierten Log-Rank-Test nach IMDC-Prognose-Risiko-Score (0, 1 – 2, 3 –6), PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt) und Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für die Gesamtpopulation) bzw. nach PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt) und Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für Subpopulation D1) bzw. nach IMDC-Prognose-Risiko-Score (1 – 2, 3 –6), PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt) und Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für Subpopulation D2). Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PT: Preferred term; SOC: Systemorganklasse.						

Tabelle 4-43: Schwere UE (mit CTCAE-Grad 3) (mit Nachbeobachtung 30 Tage) aus RCT (CheckMate-9ER) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Datenschnitt vom 10.09.2020						
Gesamtpopulation						
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems						
Gesamte SOC	11/320 (3,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	44/320 (13,8)	31,54 [31,54; n. e.]	0,20 [0,10; 0,39]	<0,0001
Anämie	7/320 (2,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	14/320 (4,4)	31,54 [31,54; n. e.]	0,40 [0,16; 1,00]	0,0441

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Neutropenie	2/320 (0,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	14/320 (4,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,11 [0,03; 0,50]	0,0005
Thrombozytopenie	2/320 (0,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	15/320 (4,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,12 [0,03; 0,52]	0,0007
Herzerkrankungen						
Gesamte SOC	11/320 (3,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	9/320 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,95 [0,39; 2,31]	0,9041
Endokrine Erkrankungen						
Gesamte SOC	11/320 (3,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/320 (0,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	8,12 [1,04; 63,40]	0,0178
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
Gesamte SOC	55/320 (17,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	38/320 (11,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,13 [0,74; 1,72]	0,5660
Diarrhoe	27/320 (8,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	14/320 (4,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,43 [0,75; 2,76]	0,2781
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
Gesamte SOC	32/320 (10,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	42/320 (13,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,60 [0,37; 0,95]	0,0273

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Median [95 %-KI] (Monate) [a]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median [95 %-KI] (Monate) [a]**	**HR [95 %-KI] [b]**	**p-Wert [c]**
Asthenie	14/320 (4,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	11/320 (3,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,04 [0,47; 2,30]	0,9323
Ermüdung	11/320 (3,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	17/320 (5,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,47 [0,22; 1,03]	0,0544
Leber- und Gallenerkrankungen						
Gesamte SOC	23/320 (7,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	7/320 (2,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,83 [1,21; 6,62]	0,0123
Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
Gesamte SOC	38/320 (11,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	21/320 (6,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,29 [0,75; 2,22]	0,3589
Untersuchungen						
Gesamte SOC	65/320 (20,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	69/320 (21,6)	n. e. [26,58; n. e.]	0,77 [0,55; 1,08]	0,1363
Alaninaminotransferase erhöht	18/320 (5,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	8/320 (2,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,95 [0,85; 4,50]	0,1101
Amylase erhöht	14/320 (4,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	8/320 (2,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,39 [0,58; 3,35]	0,4569

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Aspartataminotransferase erhöht	12/320 (3,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	4/320 (1,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,74 [0,88; 8,53]	0,0704
Lipase erhöht	23/320 (7,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	15/320 (4,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,26 [0,65; 2,43]	0,4905
Neutrophilenzahl erniedrigt	1/320 (0,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	17/320 (5,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,05 [0,01; 0,37]	<0,0001
Thrombozytenzahl erniedrigt	0/320 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	15/320 (4,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	<0,01 [<0,01; n. b.]	<0,0001
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
Gesamte SOC	73/320 (22,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	44/320 (13,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,43 [0,98; 2,08]	0,0640
Hyponatriämie	30/320 (9,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	20/320 (6,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,24 [0,70; 2,20]	0,4623
Hypophosphatämie	19/320 (5,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	4/320 (1,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	4,25 [1,44; 12,53]	0,0044
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen						
Gesamte SOC	25/320 (7,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	23/320 (7,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,74 [0,41; 1,32]	0,3038

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)						
Gesamte SOC	21/320 (6,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	19/320 (5,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,74 [0,38; 1,41]	0,3518
Progression einer bösartigen Neubildung	15/320 (4,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	13/320 (4,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,85 [0,39; 1,83]	0,6724
Erkrankungen des Nervensystems						
Gesamte SOC	14/320 (4,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	12/320 (3,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,90 [0,41; 1,96]	0,7855
Erkrankungen der Nieren und Harnwege						
Gesamte SOC	19/320 (5,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	18/320 (5,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,81 [0,42; 1,57]	0,5388
Proteinurie	10/320 (3,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	8/320 (2,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,00 [0,39; 2,54]	0,9938
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums						
Gesamte SOC	27/320 (8,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	25/320 (7,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,93 [0,54; 1,61]	0,7916
Lungenembolie	17/320 (5,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	4/320 (1,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,58 [1,20; 10,71]	0,0148

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes						
Gesamte SOC	38/320 (11,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	28/320 (8,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,11 [0,68; 1,81]	0,6849
Palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom	24/320 (7,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	26/320 (8,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,75 [0,43; 1,32]	0,3221
Gefässerkrankungen						
Gesamte SOC	51/320 (15,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	48/320 (15,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,95 [0,64; 1,41]	0,7824
Hypertonie	43/320 (13,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	42/320 (13,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,94 [0,61; 1,45]	0,7874
Subpopulation D1						
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems						
Gesamte SOC	0/74 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	8/71 (11,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	<0,01 [<0,01; n. b.]	0,0030
Neutropenie	0/74 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	4/71 (5,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	<0,01 [<0,01; n. b.]	0,0338
Thrombozytopenie	0/74 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	4/71 (5,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	<0,01 [<0,01; n. b.]	0,0409

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Herzerkrankungen						
Gesamte SOC	5/74 (6,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/71 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,07 [0,40; 10,71]	0,3751
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
Gesamte SOC	16/74 (21,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	12/71 (16,9)	n. e. [24,61; n. e.]	1,03 [0,49; 2,20]	0,9304
Diarrhoe	8/74 (10,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	4/71 (5,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,64 [0,49; 5,47]	0,4146
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
Gesamte SOC	10/74 (13,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	7/71 (9,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,28 [0,48; 3,36]	0,6205
Asthenie	6/74 (8,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/71 (1,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	5,09 [0,61; 42,41]	0,0937
Leber- und Gallenerkrankungen						
Gesamte SOC	4/74 (5,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/71 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,90 [0,35; 10,37]	0,4514

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
Gesamte SOC	7/74 (9,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/71 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,53 [0,52; 12,21]	0,2314
Untersuchungen						
Gesamte SOC	13/74 (17,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	20/71 (28,2)	n. e. [24,41; n. e.]	0,55 [0,27; 1,10]	0,0875
Alaninaminotransferase erhöht	5/74 (6,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	3/71 (4,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,37 [0,33; 5,78]	0,6624
Lipase erhöht	5/74 (6,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	5/71 (7,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,87 [0,25; 3,00]	0,8218
Neutrophilenzahl erniedrigt	0/74 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	6/71 (8,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	<0,01 [<0,01; n. b.]	0,0058
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
Gesamte SOC	21/74 (28,4)	n. e. [2218,00; n. e.]	15/71 (21,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,24 [0,64; 2,43]	0,5206
Hyponatriämie	7/74 (9,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	7/71 (9,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,85 [0,30; 2,44]	0,7618

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Hypophosphatämie	5/74 (6,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/71 (1,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	4,26 [0,49; 36,68]	0,1512
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen						
Gesamte SOC	4/74 (5,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	4/71 (5,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,78 [0,19; 3,16]	0,7311
Erkrankungen des Nervensystems						
Gesamte SOC	4/74 (5,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/71 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,85 [0,34; 10,09]	0,4722
Erkrankungen der Nieren und Harnwege						
Gesamte SOC	5/74 (6,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	3/71 (4,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,37 [0,33; 5,77]	0,6637
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums						
Gesamte SOC	10/74 (13,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/71 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	4,56 [1,00; 20,82]	0,0317
Lungenembolie	7/74 (9,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/71 (1,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	6,31 [0,77; 51,35]	0,0484

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes						
Gesamte SOC	10/74 (13,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	10/71 (14,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,84 [0,35; 2,03]	0,7042
Palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom	5/74 (6,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	10/71 (14,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,39 [0,13; 1,16]	0,0790
Gefässerkrankungen						
Gesamte SOC	12/74 (16,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	15/71 (21,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,74 [0,34; 1,59]	0,4333
Hypertonie	12/74 (16,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	15/71 (21,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,74 [0,34; 1,59]	0,4333
Subpopulation D2						
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems						
Gesamte SOC	11/246 (4,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	36/249 (14,5)	31,54 [31,54; n. e.]	0,24 [0,12; 0,47]	<0,0001
Anämie	7/246 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	13/249 (5,2)	31,54 [31,54; n. e.]	0,43 [0,17; 1,09]	0,0668
Neutropenie	2/246 (0,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	10/249 (4,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,15 [0,03; 0,70]	0,0056

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Thrombozytopenie	2/246 (0,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	11/249 (4,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,16 [0,04; 0,72]	0,0061
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
Gesamte SOC	39/246 (15,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	26/249 (10,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,18 [0,71; 1,94]	0,5284
Diarrhoe	19/246 (7,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	10/249 (4,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,35 [0,62; 2,95]	0,4470
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
Gesamte SOC	22/246 (8,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	35/249 (14,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,47 [0,27; 0,81]	0,0051
Asthenie	8/246 (3,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	10/249 (4,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,63 [0,25; 1,63]	0,3390
Ermüdung	9/246 (3,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	14/249 (5,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,44 [0,19; 1,05]	0,0574
Leber- und Gallenerkrankungen						
Gesamte SOC	19/246 (7,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	5/249 (2,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,19 [1,19; 8,60]	0,0153

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
Gesamte SOC	31/246 (12,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	19/249 (7,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,15 [0,64; 2,07]	0,6309
Untersuchungen						
Gesamte SOC	52/246 (21,1)	n. e. [2694,00; n. e.]	49/249 (19,7)	n. e. [26,58; n. e.]	0,86 [0,58; 1,28]	0,4639
Alaninaminotransferase erhöht	13/246 (5,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	5/249 (2,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,31 [0,82; 6,50]	0,1033
Amylase erhöht	11/246 (4,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	5/249 (2,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,72 [0,59; 5,01]	0,3130
Aspartataminotransferase erhöht	10/246 (4,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	4/249 (1,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,33 [0,73; 7,46]	0,1433
Lipase erhöht	18/246 (7,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	10/249 (4,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,45 [0,67; 3,18]	0,3457
Neutrophilenzahl erniedrigt	1/246 (0,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	11/249 (4,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,08 [0,01; 0,61]	0,0017
Thrombozytenzahl erniedrigt	0/246 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	13/249 (5,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	<0,01 [<0,01; n. b.]	0,0001

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
Gesamte SOC	52/246 (21,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	29/249 (11,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,52 [0,96; 2,40]	0,0719
Hyponatriämie	23/246 (9,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	13/249 (5,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,45 [0,73; 2,89]	0,2883
Hypophosphatämie	14/246 (5,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	3/249 (1,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	4,25 [1,22; 14,83]	0,0138
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen						
Gesamte SOC	21/246 (8,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	19/249 (7,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,73 [0,39; 1,38]	0,3302
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)						
Gesamte SOC	19/246 (7,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	16/249 (6,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,76 [0,38; 1,53]	0,4466
Progression einer bösartigen Neubildung	14/246 (5,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	11/249 (4,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,91 [0,40; 2,07]	0,8310
Erkrankungen des Nervensystems						
Gesamte SOC	10/246 (4,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	10/249 (4,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,72 [0,29; 1,76]	0,4724

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Erkrankungen der Nieren und Harnwege						
Gesamte SOC	14/246 (5,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	15/249 (6,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,70 [0,34; 1,48]	0,3528
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums						
Gesamte SOC	17/246 (6,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	23/249 (9,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,62 [0,33; 1,17]	0,1357
Lungenembolie	10/246 (4,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	3/249 (1,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,68 [0,73; 9,87]	0,1231
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes						
Gesamte SOC	28/246 (11,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	18/249 (7,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,25 [0,69; 2,28]	0,4583
Palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom	19/246 (7,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	16/249 (6,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,99 [0,51; 1,93]	0,9749
Gefässerkrankungen						
Gesamte SOC	39/246 (15,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	33/249 (13,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,04 [0,65; 1,66]	0,8740
Hypertonie	31/246 (12,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	27/249 (10,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,06 [0,63; 1,78]	0,8345

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Median [95 %-KI] (Monate) [a]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median [95 %-KI] (Monate) [a]**	**HR [95 %-KI] [b]**	**p-Wert [c]**
a: Median und 95 %-KI wurden mittels eines unstratifizierten Produkt-Limit-Schätzer-Überlebensmodell geschätzt.						
b: Die Hazard Ratio basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate), stratifiziert nach dem prognostischen IMDC-Risiko-Score (0, 1 – 2, 3 – 6), der PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 % versus < 1 %, unbestimmt) und der Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt), wie im IRT eingegeben (für die Gesamtpopulation) bzw. nach PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt) und Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für Subpopulation D1) bzw. nach IMDC-Prognose-Risiko-Score (1 – 2, 3 –6), PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt) und Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für Subpopulation D2) und war relativ zur Sunitinib-Gruppe mit < 1 zugunsten der Cabozantinib + Nivolumab-Gruppe.						
c: Der P-Wert basiert auf einem stratifizierten Log-Rank-Test nach IMDC-Prognose-Risiko-Score (0, 1 – 2, 3 –6), PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt) und Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für die Gesamtpopulation) bzw. nach PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt) und Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für Subpopulation D1) bzw. nach IMDC-Prognose-Risiko-Score (1 – 2, 3 –6), PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt) und Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für Subpopulation D2).						
Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PT: Preferred term; SOC: Systemorganklasse.						

Die Kaplan-Meier-Plots sind in Anhang 4-I dargestellt.

Tabelle 4-44: Schwerwiegende UE (mit Nachbeobachtung 30 Tage) aus RCT (CheckMate-9ER) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Datenschnitt vom 10.09.2020						
Gesamtpopulation						
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems						
Gesamte SOC	2/320 (0,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	14/320 (4,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,13 [0,03; 0,57]	0,0014
Herzerkrankungen						
Gesamte SOC	13/320 (4,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	9/320 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,07 [0,45; 2,53]	0,8747
Endokrine Erkrankungen						
Gesamte SOC	12/320 (3,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/320 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	>99,99 [<0,01; n. b.]	0,0021
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
Gesamte SOC	34/320 (10,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	16/320 (5,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,74 [0,96; 3,17]	0,0645
Diarrhoe	15/320 (4,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/320 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	>99,99 [<0,01; n. b.]	0,0005

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
Gesamte SOC	14/320 (4,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	16/320 (5,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,69 [0,34; 1,43]	0,3205
Leber- und Gallenerkrankungen						
Gesamte SOC	12/320 (3,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	6/320 (1,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,71 [0,64; 4,59]	0,2814
Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
Gesamte SOC	35/320 (10,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	20/320 (6,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,26 [0,72; 2,20]	0,4172
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
Gesamte SOC	14/320 (4,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	11/320 (3,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,89 [0,40; 2,01]	0,7825
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen						
Gesamte SOC	12/320 (3,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	17/320 (5,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,51 [0,24; 1,07]	0,0708
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)						
Gesamte SOC	24/320 (7,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	21/320 (6,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,77 [0,42; 1,41]	0,3888

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Median [95 %-KI] (Monate) [a]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median [95 %-KI] (Monate) [a]**	**HR [95 %-KI] [b]**	**p-Wert [c]**
Progression einer bösartigen Neubildung	15/320 (4,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	14/320 (4,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,78 [0,37; 1,66]	0,5168
Erkrankungen des Nervensystems						
Gesamte SOC	15/320 (4,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	10/320 (3,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,34 [0,60; 2,99]	0,4762
Erkrankungen der Nieren und Harnwege						
Gesamte SOC	7/320 (2,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	12/320 (3,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,46 [0,18; 1,18]	0,0985
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums						
Gesamte SOC	23/320 (7,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	23/320 (7,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,84 [0,47; 1,50]	0,5551
Gefässerkrankungen						
Gesamte SOC	14/320 (4,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	8/320 (2,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,41 [0,59; 3,40]	0,4392
Subpopulation D1						
Herzerkrankungen						
Gesamte SOC	5/74 (6,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/71 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,07 [0,40; 10,71]	0,3751

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
Gesamte SOC	12/74 (16,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	3/71 (4,2)	n. e. [24,61; n. e.]	3,23 [0,91; 11,53]	0,0558
Diarrhoe	6/74 (8,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/71 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	>99,99 [<0,01; n. b.]	0,0274
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
Gesamte SOC	4/74 (5,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	3/71 (4,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,21 [0,27; 5,40]	0,8066
Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
Gesamte SOC	6/74 (8,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/71 (1,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	4,50 [0,54; 37,46]	0,1272
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
Gesamte SOC	5/74 (6,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	4/71 (5,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,01 [0,27; 3,77]	0,9937
Erkrankungen des Nervensystems						
Gesamte SOC	4/74 (5,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/71 (1,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,80 [0,42; 34,01]	0,1991

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums						
Gesamte SOC	6/74 (8,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/71 (1,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	4,94 [0,59; 41,22]	0,1017
Subpopulation D2						
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems						
Gesamte SOC	2/246 (0,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	13/249 (5,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,14 [0,03; 0,62]	0,0025
Endokrine Erkrankungen						
Gesamte SOC	10/246 (4,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/249 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	>99,99 [<0,01; n. b.]	0,0053
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
Gesamte SOC	22/246 (8,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	13/249 (5,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,40 [0,70; 2,79]	0,3375
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
Gesamte SOC	10/246 (4,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	13/249 (5,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,59 [0,25; 1,35]	0,2021
Leber- und Gallenerkrankungen						
Gesamte SOC	10/246 (4,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	4/249 (1,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,10 [0,65; 6,75]	0,2045

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
Gesamte SOC	29/246 (11,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	19/249 (7,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,09 [0,60; 1,96]	0,7843
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen						
Gesamte SOC	10/246 (4,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	14/249 (5,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,51 [0,22; 1,16]	0,1013
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)						
Gesamte SOC	21/246 (8,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	18/249 (7,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,75 [0,39; 1,44]	0,3859
Progression einer bösartigen Neubildung	14/246 (5,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	12/249 (4,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,83 [0,37; 1,85]	0,6482
Erkrankungen des Nervensystems						
Gesamte SOC	11/246 (4,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	9/249 (3,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,07 [0,44; 2,59]	0,8806
Erkrankungen der Nieren und Harnwege						
Gesamte SOC	4/246 (1,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	10/249 (4,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,32 [0,10; 1,02]	0,0424

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums						
Gesamte SOC	17/246 (6,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	22/249 (8,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,65 [0,34; 1,23]	0,1810
Gefässerkrankungen						
Gesamte SOC	11/246 (4,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	7/249 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,24 [0,47; 3,23]	0,6638

a: Median und 95 %-KI wurden mittels eines unstratifizierten Produkt-Limit-Schätzer-Überlebensmodell geschätzt.

b: Die Hazard Ratio basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate), stratifiziert nach dem prognostischen IMDC-Risiko-Score (0, 1 – 2, 3 – 6), der PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 % versus < 1 %, unbestimmt) und der Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt), wie im IRT eingegeben (für die Gesamtpopulation) bzw. nach PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt) und Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für Subpopulation D1) bzw. nach IMDC-Prognose-Risiko-Score (1 – 2, 3 –6), PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt) und Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für Subpopulation D2) und war relativ zur Sunitinib-Gruppe mit < 1 zugunsten der Cabozantinib + Nivolumab-Gruppe.

c: Der P-Wert basiert auf einem stratifizierten Log-Rank-Test nach IMDC-Prognose-Risiko-Score (0, 1 – 2, 3 –6), PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt) und Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für die Gesamtpopulation) bzw. nach PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt) und Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für Subpopulation D1) bzw. nach IMDC-Prognose-Risiko-Score (1 – 2, 3 –6), PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt) und Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für Subpopulation D2).

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PT: Preferred term; SOC: Systemorganklasse.

Die Kaplan-Meier-Plots sind in Anhang 4-I dargestellt.

Tabelle 4-45: Unerwünschte Ereignisse (mit Nachbeobachtung 100 Tage) aus RCT (CheckMate-9ER) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Datenschnitt vom 10.09.2020						
Gesamtpopulation						
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems						
Gesamte SOC	87/320 (27,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	152/320 (47,5)	10,12 [7,72; 22,67]	0,41 [0,31; 0,54]	<0,0001
Anämie	54/320 (16,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	88/320 (27,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,45 [0,32; 0,64]	<0,0001
Leukopenie	7/320 (2,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	27/320 (8,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,20 [0,09; 0,47]	<0,0001
Neutropenie	16/320 (5,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	53/320 (16,6)	n. e. [25,76; n. e.]	0,23 [0,13; 0,41]	<0,0001
Thrombozytopenie	26/320 (8,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	64/320 (20,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,34 [0,21; 0,53]	<0,0001
Herzerkrankungen						
Gesamte SOC	32/320 (10,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	21/320 (6,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,25 [0,71; 2,19]	0,4322

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths						
Gesamte SOC	21/320 (6,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	10/320 (3,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,72 [0,80; 3,67]	0,1597
Vertigo	11/320 (3,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/320 (0,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	8,89 [1,14; 69,15]	0,0118
Endokrine Erkrankungen						
Gesamte SOC	133/320 (41,6)	n. e. [1682,00; n. e.]	107/320 (33,4)	21,16 [15,18; n. e.]	1,14 [0,88; 1,47]	0,3224
Nebenniereninsuffizienz	14/320 (4,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/320 (0,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	11,10 [1,45; 84,64]	0,0036
Schilddrüsenüberfunktion	32/320 (10,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	11/320 (3,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,71 [1,36; 5,38]	0,0030
Schilddrüsenunterfunktion	114/320 (35,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	99/320 (30,9)	n. e. [17,45; n. e.]	1,00 [0,76; 1,32]	0,9869
Augenerkrankungen						
Gesamte SOC	40/320 (12,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	31/320 (9,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,07 [0,66; 1,71]	0,7916

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
Gesamte SOC	270/320 (84,4)	187,00 [141,00; 230,00]	257/320 (80,3)	0,72 [0,66; 0,89]	0,77 [0,65; 0,92]	0,0043
Abdominalschmerz	57/320 (17,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	30/320 (9,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,54 [0,99; 2,41]	0,0555
Schmerzen Oberbauch	24/320 (7,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	22/320 (6,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,96 [0,54; 1,72]	0,9017
Obstipation	46/320 (14,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	43/320 (13,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,93 [0,61; 1,41]	0,7309
Diarrhoe	209/320 (65,3)	555,00 [467,00; 716,00]	158/320 (49,4)	8,84 [6,47; 14,72]	1,22 [0,99; 1,51]	0,0571
Mundtrockenheit	22/320 (6,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	12/320 (3,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,72 [0,85; 3,49]	0,1283
Dyspepsie	28/320 (8,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	43/320 (13,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,53 [0,33; 0,85]	0,0082
Dysphagie	10/320 (3,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	3/320 (0,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,70 [0,74; 9,86]	0,1171

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Median [95 %-KI] (Monate) [a]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median [95 %-KI] (Monate) [a]**	**HR [95 %-KI] [b]**	**p-Wert [c]**
Flatulenz	14/320 (4,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	16/320 (5,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,70 [0,34; 1,44]	0,3260
Gastroösophageale Refluxerkrankung	27/320 (8,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	40/320 (12,5)	n. e. [28,75; n. e.]	0,56 [0,34; 0,92]	0,0204
Hämorrhoiden	13/320 (4,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	6/320 (1,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,85 [0,70; 4,90]	0,2058
Übelkeit	94/320 (29,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	102/320 (31,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,75 [0,57; 1,00]	0,0507
Mundschmerzen	12/320 (3,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	11/320 (3,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,98 [0,43; 2,23]	0,9618
Stomatitis	58/320 (18,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	84/320 (26,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,54 [0,39; 0,76]	0,0003
Zahnschmerzen	11/320 (3,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	8/320 (2,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,12 [0,45; 2,79]	0,8150
Erbrechen	61/320 (19,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	68/320 (21,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,73 [0,51; 1,03]	0,0731

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
Gesamte SOC	232/320 (72,5)	292,00 [233,00; 371,00]	238/320 (74,4)	1,68 [1,18; 2,14]	0,77 [0,64; 0,92]	0,0051
Asthenie	74/320 (23,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	60/320 (18,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,09 [0,77; 1,54]	0,6120
Schüttelfrost	14/320 (4,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	10/320 (3,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,27 [0,56; 2,87]	0,5623
Ermüdung	105/320 (32,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	116/320 (36,3)	n. e. [17,05; n. e.]	0,77 [0,59; 1,00]	0,0524
Unwohlsein	12/320 (3,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	18/320 (5,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,57 [0,27; 1,18]	0,1240
Schleimhautentzündung	70/320 (21,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	83/320 (25,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,71 [0,52; 0,98]	0,0384
Ödem peripher	42/320 (13,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	33/320 (10,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,02 [0,64; 1,62]	0,9348
Schmerz	18/320 (5,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	22/320 (6,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,73 [0,39; 1,37]	0,3245

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Fieber	47/320 (14,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	31/320 (9,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,31 [0,83; 2,07]	0,2465
Leber- und Gallenerkrankungen						
Gesamte SOC	56/320 (17,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	41/320 (12,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,23 [0,82; 1,85]	0,3107
Lebertoxizität	18/320 (5,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	12/320 (3,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,47 [0,71; 3,05]	0,2999
Ikterus	1/320 (0,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	10/320 (3,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,09 [0,01; 0,71]	0,0042
Erkrankungen des Immunsystems						
Gesamte SOC	16/320 (5,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	6/320 (1,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,15 [0,83; 5,55]	0,1052
Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
Gesamte SOC	188/320 (58,8)	1179,00 [995,00; 1386,00]	118/320 (36,9)	n. e. [13,14; n. e.]	1,38 [1,09; 1,74]	0,0072
Grippe	14/320 (4,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	5/320 (1,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,43 [0,87; 6,77]	0,0796

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Nasopharyngitis	23/320 (7,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	14/320 (4,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,38 [0,71; 2,70]	0,3379
Pneumonie	17/320 (5,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	16/320 (5,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,85 [0,42; 1,69]	0,6369
Sinusitis	10/320 (3,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	6/320 (1,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,34 [0,48; 3,73]	0,5720
Infektion der oberen Atemwege	35/320 (10,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	14/320 (4,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,91 [1,02; 3,58]	0,0386
Harnwegsinfektion	32/320 (10,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	23/320 (7,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,07 [0,62; 1,85]	0,7959
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen						
Gesamte SOC	62/320 (19,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	33/320 (10,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,55 [1,01; 2,37]	0,0423
Kontusion	10/320 (3,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/320 (0,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	7,70 [0,98; 60,48]	0,0221
Sturz	10/320 (3,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	5/320 (1,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,52 [0,51; 4,50]	0,4446

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Untersuchungen						
Gesamte SOC	217/320 (67,8)	404,00 [322,00; 621,00]	181/320 (56,6)	6,64 [3,71; 10,64]	1,19 [0,98; 1,46]	0,0786
Alaninaminotransferase erhöht	95/320 (29,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	30/320 (9,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,09 [2,04; 4,66]	<0,0001
Amylase erhöht	53/320 (16,6)	3174,00 [3174,00; n. e.]	31/320 (9,7)	n. e. [27,10; n. e.]	1,40 [0,89; 2,19]	0,1437
Aspartataminotransferase erhöht	89/320 (27,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	39/320 (12,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,09 [1,43; 3,05]	0,0001
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	38/320 (11,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	29/320 (9,1)	30,59 [n. e.; n. e.]	1,16 [0,71; 1,89]	0,5586
Bilirubin im Blut erhöht	19/320 (5,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	13/320 (4,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,21 [0,59; 2,47]	0,6051
Cholesterin im Blut erhöht	15/320 (4,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	11/320 (3,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,74 [0,32; 1,70]	0,4774
Kreatinin im Blut erhöht	48/320 (15,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	48/320 (15,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,84 [0,56; 1,26]	0,3869

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Laktatdehydrogenase im Blut erhöht	12/320 (3,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	3/320 (0,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,90 [1,10; 13,83]	0,0235
Magnesium im Blut erniedrigt	11/320 (3,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	3/320 (0,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,98 [0,82; 10,79]	0,0813
Natrium im Blut erniedrigt	12/320 (3,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	3/320 (0,9)	n. e. [28,06; n. e.]	2,65 [0,74; 9,54]	0,1210
Thyreotropin im Blut erhöht	28/320 (8,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	20/320 (6,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,28 [0,72; 2,28]	0,3976
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	14/320 (4,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	7/320 (2,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,76 [0,70; 4,43]	0,2246
Lipase erhöht	58/320 (18,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	38/320 (11,9)	n. e. [27,10; n. e.]	1,34 [0,89; 2,03]	0,1602
Lymphozytenzahl erniedrigt	6/320 (1,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	11/320 (3,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,50 [0,19; 1,37]	0,1702
Neutrophilenzahl erniedrigt	13/320 (4,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	28/320 (8,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,41 [0,21; 0,80]	0,0067
Thrombozytenzahl erniedrigt	18/320 (5,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	62/320 (19,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,24 [0,14; 0,41]	<0,0001

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Transaminasen erhöht	13/320 (4,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	8/320 (2,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,30 [0,53; 3,16]	0,5659
Gewicht erniedrigt	38/320 (11,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	12/320 (3,8)	n. e. [28,75; n. e.]	3,14 [1,60; 6,16]	0,0004
Leukozytenzahl erniedrigt	7/320 (2,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	19/320 (5,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,31 [0,13; 0,74]	0,0056
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
Gesamte SOC	206/320 (64,4)	660,00 [513,00; 920,00]	143/320 (44,7)	17,28 [9,66; n. e.]	1,41 [1,14; 1,75]	0,0016
Appetit vermindert	100/320 (31,3)	n. e. [2786,00; n. e.]	67/320 (20,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,31 [0,96; 1,79]	0,0884
Dehydratation	13/320 (4,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	10/320 (3,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,09 [0,47; 2,50]	0,8405
Hyperkalzämie	9/320 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	10/320 (3,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,64 [0,26; 1,58]	0,3258
Hyperglykämie	29/320 (9,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	17/320 (5,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,41 [0,77; 2,60]	0,2613

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Median [95 %-KI] (Monate) [a]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median [95 %-KI] (Monate) [a]**	**HR [95 %-KI] [b]**	**p-Wert [c]**
Hyperkaliämie	22/320 (6,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	7/320 (2,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,50 [1,06; 5,89]	0,0304
Hypalbuminämie	18/320 (5,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	12/320 (3,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,38 [0,66; 2,86]	0,3903
Hypokalzämie	24/320 (7,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	7/320 (2,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,90 [1,25; 6,75]	0,0096
Hypokaliämie	19/320 (5,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	11/320 (3,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,44 [0,68; 3,05]	0,3396
Hypomagnesiämie	46/320 (14,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	15/320 (4,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,81 [1,57; 5,03]	0,0003
Hyponatriämie	52/320 (16,3)	n. e. [2924,00; n. e.]	32/320 (10,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,38 [0,88; 2,15]	0,1579
Hypophosphatämie	46/320 (14,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	18/320 (5,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,45 [1,42; 4,23]	0,0009
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen						
Gesamte SOC	181/320 (56,6)	992,00 [785,00; 1363,00]	133/320 (41,6)	19,75 [10,97; 23,06]	1,21 [0,97; 1,52]	0,0960

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Arthralgie	63/320 (19,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	31/320 (9,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,77 [1,15; 2,73]	0,0091
Arthritis	10/320 (3,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/320 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	>99,99 [<0,01; n. b.]	0,0047
Rückenschmerzen	65/320 (20,3)	2914,00 [2914,00; n. e.]	41/320 (12,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,30 [0,88; 1,94]	0,1883
Knochenschmerzen	11/320 (3,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	7/320 (2,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,07 [0,41; 2,79]	0,8969
Muskelspasmen	39/320 (12,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	6/320 (1,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	5,72 [2,41; 13,54]	<0,0001
Muskuläre Schwäche	15/320 (4,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	8/320 (2,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,51 [0,63; 3,58]	0,3486
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	18/320 (5,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	11/320 (3,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,27 [0,60; 2,71]	0,5329
Myalgie	17/320 (5,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	25/320 (7,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,51 [0,27; 0,98]	0,0397
Schmerz in einer Extremität	35/320 (10,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	33/320 (10,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,84 [0,52; 1,36]	0,4730

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)						
Gesamte SOC	51/320 (15,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	43/320 (13,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,91 [0,60; 1,37]	0,6426
Progression einer bösartigen Neubildung	32/320 (10,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	33/320 (10,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,76 [0,47; 1,25]	0,2872
Erkrankungen des Nervensystems						
Gesamte SOC	167/320 (52,2)	1124,00 [723,00; 2122,00]	147/320 (45,9)	14,42 [8,77; n. e.]	0,99 [0,79; 1,24]	0,9393
Schwindelgefühl	36/320 (11,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	21/320 (6,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,48 [0,86; 2,55]	0,1530
Dysgeusie	76/320 (23,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	70/320 (21,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,98 [0,71; 1,35]	0,8933
Kopfschmerzen	52/320 (16,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	38/320 (11,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,21 [0,79; 1,84]	0,3812
Parästhesie	12/320 (3,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	9/320 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,99 [0,41; 2,41]	0,9835
Ischialgie	10/320 (3,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	5/320 (1,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,60 [0,54; 4,69]	0,3921

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Geschmacksstörung	6/320 (1,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	10/320 (3,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,51 [0,19; 1,42]	0,1918
Psychiatrische Erkrankungen						
Gesamte SOC	64/320 (20,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	46/320 (14,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,17 [0,80; 1,71]	0,4270
Angst	9/320 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	11/320 (3,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,70 [0,29; 1,69]	0,4208
Depression	16/320 (5,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	10/320 (3,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,30 [0,59; 2,89]	0,5146
Schlaflosigkeit	29/320 (9,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	18/320 (5,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,37 [0,76; 2,47]	0,2973
Erkrankungen der Nieren und Harnwege						
Gesamte SOC	83/320 (25,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	73/320 (22,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,99 [0,72; 1,36]	0,9462
Akute Nierenschädigung	11/320 (3,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	12/320 (3,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,70 [0,30; 1,61]	0,3979
Dysurie	10/320 (3,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	6/320 (1,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,30 [0,47; 3,62]	0,6112

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Hämaturie	11/320 (3,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	15/320 (4,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,54 [0,24; 1,20]	0,1225
Proteinurie	35/320 (10,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	30/320 (9,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,07 [0,66; 1,75]	0,7749
Nierenversagen	10/320 (3,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	4/320 (1,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,14 [0,67; 6,84]	0,1896
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse						
Gesamte SOC	33/320 (10,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	23/320 (7,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,22 [0,71; 2,08]	0,4693
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums						
Gesamte SOC	172/320 (53,8)	1143,00 [713,00; 1482,00]	129/320 (40,3)	n. e. [14,92; n. e.]	1,27 [1,01; 1,60]	0,0411
Husten	62/320 (19,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	52/320 (16,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,02 [0,70; 1,48]	0,9274
Dysphonie	58/320 (18,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	11/320 (3,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	5,13 [2,69; 9,80]	<0,0001
Dyspnoe	35/320 (10,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	32/320 (10,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,89 [0,55; 1,45]	0,6414

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Epistaxis	23/320 (7,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	32/320 (10,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,63 [0,37; 1,08]	0,0892
Nasenverstopfung	11/320 (3,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/320 (0,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	4,39 [0,97; 19,91]	0,0361
Schmerzen im Oropharynx	30/320 (9,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	12/320 (3,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,31 [1,18; 4,51]	0,0120
Pleuraerguss	5/320 (1,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	10/320 (3,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,39 [0,13; 1,16]	0,0803
Pneumonitis	16/320 (5,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/320 (0,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	13,67 [1,81; >99,99]	0,0009
Husten mit Auswurf	10/320 (3,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	7/320 (2,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,17 [0,44; 3,10]	0,7523
Lungenembolie	21/320 (6,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	6/320 (1,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,07 [1,23; 7,64]	0,0115
Respiratorische Insuffizienz	1/320 (0,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	10/320 (3,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,09 [0,01; 0,67]	0,0030
Rhinorrhoe	12/320 (3,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	3/320 (0,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,51 [0,99; 12,47]	0,0383

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Hustensyndrom der oberen Atemwege	12/320 (3,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/320 (0,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	4,83 [1,08; 21,72]	0,0233
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes						
Gesamte SOC	234/320 (73,1)	233,00 [204,00; 283,00]	193/320 (60,3)	3,84 [3,29; 5,32]	1,23 [1,02; 1,49]	0,0348
Alopezie	17/320 (5,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	6/320 (1,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,56 [1,01; 6,51]	0,0410
Akneähnliche Dermatitis	13/320 (4,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	8/320 (2,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,44 [0,59; 3,50]	0,4159
Trockene Haut	23/320 (7,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	15/320 (4,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,36 [0,71; 2,61]	0,3548
Erythem	15/320 (4,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	3/320 (0,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	4,01 [1,15; 13,94]	0,0185
Änderungen der Haarfarbe	10/320 (3,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	7/320 (2,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,37 [0,52; 3,60]	0,5264
Palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom	128/320 (40,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	133/320 (41,6)	15,54 [9,66; n. e.]	0,88 [0,69; 1,12]	0,2815

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Median [95 %-KI] (Monate) [a]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median [95 %-KI] (Monate) [a]**	**HR [95 %-KI] [b]**	**p-Wert [c]**
Pruritus	66/320 (20,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	15/320 (4,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,89 [2,21; 6,84]	<0,0001
Ausschlag	74/320 (23,1)	n. e. [2812,00; n. e.]	26/320 (8,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,65 [1,69; 4,16]	<0,0001
Ausschlag makulo-papulös	28/320 (8,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	7/320 (2,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,51 [1,53; 8,07]	0,0016
Gelbe Hautfarbe	0/320 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	22/320 (6,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	<0,01 [<0,01; n. b.]	<0,0001
Gefässerkrankungen						
Gesamte SOC	139/320 (43,4)	2671,00 [1590,00; n. e.]	137/320 (42,8)	14,42 [10,35; n. e.]	0,88 [0,69; 1,12]	0,2918
Hypertonie	117/320 (36,6)	n. e. [2671,00; n. e.]	122/320 (38,1)	n. e. [14,42; n. e.]	0,86 [0,67; 1,11]	0,2512
Hypotonie	14/320 (4,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	7/320 (2,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,60 [0,64; 3,99]	0,3107
Subpopulation D1						

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems						
Gesamte SOC	23/74 (31,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	37/71 (52,1)	11,04 [3,75; n. e.]	0,47 [0,28; 0,80]	0,0041
Anämie	10/74 (13,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	19/71 (26,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,36 [0,16; 0,80]	0,0089
Leukopenie	3/74 (4,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	9/71 (12,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,24 [0,06; 0,88]	0,0197
Neutropenie	6/74 (8,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	15/71 (21,1)	n. e. [22,54; n. e.]	0,33 [0,13; 0,85]	0,0156
Thrombozytopenie	10/74 (13,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	23/71 (32,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,37 [0,17; 0,77]	0,0058
Endokrine Erkrankungen						
Gesamte SOC	30/74 (40,5)	n. e. [1676,00; n. e.]	28/71 (39,4)	17,45 [13,37; n. e.]	0,93 [0,55; 1,56]	0,7700
Schilddrüsenüberfunktion	10/74 (13,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	7/71 (9,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,32 [0,50; 3,47]	0,5694
Schilddrüsenunterfunktion	22/74 (29,7)	n. e. [2372,00; n. e.]	25/71 (35,2)	n. e. [13,80; n. e.]	0,68 [0,38; 1,21]	0,1835

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Augenerkrankungen						
Gesamte SOC	14/74 (18,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	8/71 (11,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,48 [0,62; 3,55]	0,3746
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
Gesamte SOC	65/74 (87,8)	179,00 [141,00; 233,00]	64/71 (90,1)	0,62 [0,46; 0,95]	0,63 [0,44; 0,90]	0,0115
Abdominalschmerz	11/74 (14,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	12/71 (16,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,74 [0,32; 1,68]	0,4660
Schmerzen Oberbauch	8/74 (10,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	5/71 (7,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,39 [0,45; 4,28]	0,5599
Obstipation	8/74 (10,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	11/71 (15,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,64 [0,26; 1,59]	0,3314
Diarrhoe	56/74 (75,7)	437,00 [227,00; 1061,00]	37/71 (52,1)	9,36 [3,88; n. e.]	1,61 [1,06; 2,45]	0,0260
Dyspepsie	10/74 (13,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	12/71 (16,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,72 [0,31; 1,67]	0,4439
Gastroösophageale Refluxerkrankung	9/74 (12,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	10/71 (14,1)	28,75 [n. e.; n. e.]	0,78 [0,32; 1,94]	0,5979

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Median [95 %-KI] (Monate) [a]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median [95 %-KI] (Monate) [a]**	**HR [95 %-KI] [b]**	**p-Wert [c]**
Übelkeit	25/74 (33,8)	n. e. [2385,00; n. e.]	28/71 (39,4)	n. e. [12,35; n. e.]	0,73 [0,42; 1,26]	0,2633
Stomatitis	12/74 (16,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	26/71 (36,6)	n. e. [18,17; n. e.]	0,32 [0,16; 0,65]	0,0008
Erbrechen	15/74 (20,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	17/71 (23,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,70 [0,35; 1,40]	0,3057
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
Gesamte SOC	59/74 (79,7)	233,00 [141,00; 371,00]	56/71 (78,9)	1,61 [0,72; 2,07]	0,89 [0,61; 1,30]	0,5636
Asthenie	16/74 (21,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	13/71 (18,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,13 [0,54; 2,36]	0,7419
Ermüdung	30/74 (40,5)	n. e. [854,00; n. e.]	37/71 (52,1)	8,97 [2,83; n. e.]	0,70 [0,43; 1,13]	0,1438
Schleimhautentzündung	21/74 (28,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	26/71 (36,6)	n. e. [17,48; n. e.]	0,65 [0,36; 1,17]	0,1486
Ödem peripher	10/74 (13,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	5/71 (7,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,63 [0,55; 4,86]	0,3721

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Fieber	13/74 (17,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	6/71 (8,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,74 [0,66; 4,60]	0,2559
Leber- und Gallenerkrankungen						
Gesamte SOC	9/74 (12,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	10/71 (14,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,86 [0,35; 2,12]	0,7372
Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
Gesamte SOC	42/74 (56,8)	1179,00 [861,00; 2546,00]	25/71 (35,2)	n. e. [12,91; n. e.]	1,46 [0,88; 2,44]	0,1390
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen						
Gesamte SOC	12/74 (16,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	9/71 (12,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,13 [0,48; 2,70]	0,7785
Untersuchungen						
Gesamte SOC	56/74 (75,7)	237,00 [184,00; 365,00]	49/71 (69,0)	4,83 [2,10; 10,38]	1,29 [0,87; 1,91]	0,1915
Alaninaminotransferase erhöht	22/74 (29,7)	n. e. [2480,00; n. e.]	11/71 (15,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,89 [0,92; 3,91]	0,0794
Amylase erhöht	15/74 (20,3)	3174,00 [n. e.; n. e.]	10/71 (14,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,28 [0,57; 2,88]	0,5537

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Aspartataminotransferase erhöht	22/74 (29,7)	n. e. [2664,00; n. e.]	13/71 (18,3)	n. e. [23,72; n. e.]	1,56 [0,78; 3,11]	0,2044
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	8/74 (10,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	7/71 (9,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,05 [0,38; 2,89]	0,9142
Kreatinin im Blut erhöht	9/74 (12,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	13/71 (18,3)	n. e. [24,41; n. e.]	0,60 [0,25; 1,42]	0,2378
Thyreotropin im Blut erhöht	11/74 (14,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	3/71 (4,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,59 [1,00; 12,89]	0,0359
Lipase erhöht	14/74 (18,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	15/71 (21,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,81 [0,39; 1,68]	0,5780
Neutrophilenzahl erniedrigt	5/74 (6,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	9/71 (12,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,51 [0,17; 1,53]	0,2227
Thrombozytenzahl erniedrigt	8/74 (10,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	17/71 (23,9)	n. e. [24,15; n. e.]	0,40 [0,17; 0,93]	0,0278
Gewicht erniedrigt	13/74 (17,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	3/71 (4,2)	28,75 [n. e.; n. e.]	6,36 [1,43; 28,26]	0,0053

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
Gesamte SOC	59/74 (79,7)	473,00 [233,00; 890,00]	35/71 (49,3)	16,56 [4,27; n. e.]	1,81 [1,19; 2,76]	0,0052
Appetit vermindert	33/74 (44,6)	n. e. [1193,00; n. e.]	15/71 (21,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,11 [1,15; 3,89]	0,0143
Hyperglykämie	8/74 (10,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	7/71 (9,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,01 [0,36; 2,79]	0,9863
Hypokalzämie	8/74 (10,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/71 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,37 [0,71; 15,92]	0,1029
Hypomagnesiämie	16/74 (21,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	3/71 (4,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	4,93 [1,44; 16,93]	0,0050
Hyponatriämie	13/74 (17,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	9/71 (12,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,25 [0,53; 2,93]	0,6130
Hypophosphatämie	11/74 (14,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	4/71 (5,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,76 [0,88; 8,69]	0,0694
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen						
Gesamte SOC	44/74 (59,5)	887,00 [499,00; 2040,00]	35/71 (49,3)	10,25 [5,91; n. e.]	1,11 [0,71; 1,73]	0,6593

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Arthralgie	18/74 (24,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	8/71 (11,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,90 [0,82; 4,38]	0,1274
Rückenschmerzen	14/74 (18,9)	3036,00 [n. e.; n. e.]	7/71 (9,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,71 [0,68; 4,28]	0,2484
Muskelspasmen	12/74 (16,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/71 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	5,63 [1,26; 25,17]	0,0107
Schmerz in einer Extremität	8/74 (10,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	10/71 (14,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,56 [0,21; 1,49]	0,2403
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)						
Gesamte SOC	9/74 (12,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	5/71 (7,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,70 [0,57; 5,08]	0,3404
Erkrankungen des Nervensystems						
Gesamte SOC	46/74 (62,2)	752,00 [256,00; 1948,00]	41/71 (57,7)	7,06 [2,79; 14,49]	0,96 [0,63; 1,47]	0,8569
Schwindelgefühl	13/74 (17,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	5/71 (7,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,17 [0,76; 6,16]	0,1376
Dysgeusie	22/74 (29,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	23/71 (32,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,82 [0,46; 1,48]	0,5170

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Kopfschmerzen	14/74 (18,9)	n. e. [2622,00; n. e.]	9/71 (12,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,43 [0,62; 3,31]	0,4014
Psychiatrische Erkrankungen						
Gesamte SOC	15/74 (20,3)	n. e. [2668,00; n. e.]	10/71 (14,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,20 [0,54; 2,70]	0,6505
Schlaflosigkeit	8/74 (10,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	4/71 (5,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,60 [0,48; 5,36]	0,4391
Erkrankungen der Nieren und Harnwege						
Gesamte SOC	24/74 (32,4)	n. e. [1991,00; n. e.]	20/71 (28,2)	n. e. [20,04; n. e.]	1,08 [0,59; 1,95]	0,8107
Proteinurie	9/74 (12,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	9/71 (12,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,91 [0,36; 2,29]	0,8368
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse						
Gesamte SOC	9/74 (12,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	9/71 (12,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,81 [0,32; 2,06]	0,6557
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums						
Gesamte SOC	42/74 (56,8)	1173,00 [407,00; n. e.]	27/71 (38,0)	n. e. [12,88; n. e.]	1,58 [0,97; 2,56]	0,0633

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Husten	18/74 (24,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	13/71 (18,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,21 [0,59; 2,49]	0,5974
Dysphonie	16/74 (21,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/71 (1,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	16,22 [2,15; >99,99]	0,0002
Dyspnoe	9/74 (12,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	8/71 (11,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,90 [0,34; 2,37]	0,8379
Schmerzen im Oropharynx	14/74 (18,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	4/71 (5,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,27 [1,07; 9,95]	0,0271
Lungenembolie	8/74 (10,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/71 (1,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	7,87 [0,98; 62,92]	0,0211
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes						
Gesamte SOC	61/74 (82,4)	217,00 [174,00; 263,00]	50/71 (70,4)	3,25 [1,71; 5,65]	1,29 [0,88; 1,89]	0,1834
Alopezie	9/74 (12,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/71 (1,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	8,63 [1,09; 68,13]	0,0138
Trockene Haut	11/74 (14,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	3/71 (4,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,13 [0,87; 11,24]	0,0652

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Median [95 %-KI] (Monate) [a]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median [95 %-KI] (Monate) [a]**	**HR [95 %-KI] [b]**	**p-Wert [c]**
Palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom	33/74 (44,6)	n. e. [513,00; n. e.]	41/71 (57,7)	7,10 [3,35; 15,54]	0,71 [0,44; 1,12]	0,1332
Pruritus	20/74 (27,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	3/71 (4,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	6,70 [1,99; 22,62]	0,0004
Ausschlag	18/74 (24,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	5/71 (7,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,41 [1,26; 9,19]	0,0101
Ausschlag makulo-papulös	8/74 (10,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/71 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,96 [0,84; 18,65]	0,0599
Gelbe Hautfarbe	0/74 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	8/71 (11,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	<0,01 [<0,01; n. b.]	0,0035
Gefässerkrankungen						
Gesamte SOC	35/74 (47,3)	n. e. [361,00; n. e.]	39/71 (54,9)	5,45 [2,20; n. e.]	0,79 [0,50; 1,26]	0,3264
Hypertonie	33/74 (44,6)	n. e. [519,00; n. e.]	38/71 (53,5)	6,24 [2,50; n. e.]	0,78 [0,49; 1,25]	0,3019

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Subpopulation D2						
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems						
Gesamte SOC	64/246 (26,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	115/249 (46,2)	9,63 [6,97; 25,76]	0,39 [0,29; 0,53]	<0,0001
Anämie	44/246 (17,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	69/249 (27,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,48 [0,32; 0,70]	0,0001
Leukopenie	4/246 (1,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	18/249 (7,2)	n. e. [25,76; n. e.]	0,19 [0,06; 0,55]	0,0008
Neutropenie	10/246 (4,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	38/249 (15,3)	n. e. [25,76; n. e.]	0,20 [0,10; 0,41]	<0,0001
Thrombozytopenie	16/246 (6,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	41/249 (16,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,32 [0,18; 0,57]	<0,0001
Herzerkrankungen						
Gesamte SOC	25/246 (10,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	18/249 (7,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,09 [0,59; 2,02]	0,7822
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths						
Gesamte SOC	15/246 (6,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	6/249 (2,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,97 [0,75; 5,13]	0,1593

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Endokrine Erkrankungen						
Gesamte SOC	103/246 (41,9)	n. e. [1308,00; n. e.]	79/249 (31,7)	n. e. [17,18; n. e.]	1,22 [0,90; 1,63]	0,1932
Nebenniereninsuffizienz	11/246 (4,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/249 (0,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	8,75 [1,12; 68,07]	0,0126
Schilddrüsenüberfunktion	22/246 (8,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	4/249 (1,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	5,15 [1,77; 14,97]	0,0008
Schilddrüsenunterfunktion	92/246 (37,4)	n. e. [2063,00; n. e.]	74/249 (29,7)	n. e. [20,93; n. e.]	1,12 [0,82; 1,52]	0,4693
Augenerkrankungen						
Gesamte SOC	26/246 (10,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	23/249 (9,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,92 [0,52; 1,63]	0,7791
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
Gesamte SOC	205/246 (83,3)	187,00 [135,00; 233,00]	193/249 (77,5)	0,72 [0,66; 1,41]	0,83 [0,68; 1,01]	0,0618
Abdominalschmerz	46/246 (18,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	18/249 (7,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,09 [1,20; 3,63]	0,0074

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Schmerzen Oberbauch	16/246 (6,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	17/249 (6,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,84 [0,42; 1,66]	0,6084
Obstipation	38/246 (15,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	32/249 (12,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,03 [0,64; 1,66]	0,9024
Diarrhoe	153/246 (62,2)	568,00 [480,00; 782,00]	121/249 (48,6)	8,84 [6,47; 14,72]	1,12 [0,88; 1,42]	0,3616
Mundtrockenheit	17/246 (6,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	9/249 (3,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,81 [0,81; 4,07]	0,1454
Dyspepsie	18/246 (7,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	31/249 (12,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,45 [0,25; 0,82]	0,0074
Flatulenz	8/246 (3,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	10/249 (4,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,66 [0,26; 1,68]	0,3744
Gastroösophageale Refluxerkrankung	18/246 (7,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	30/249 (12,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,49 [0,27; 0,88]	0,0159
Hämorrhoiden	10/246 (4,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	5/249 (2,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,70 [0,58; 4,99]	0,3316
Übelkeit	69/246 (28,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	74/249 (29,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,76 [0,55; 1,06]	0,1081

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Mundschmerzen	10/246 (4,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	9/249 (3,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,00 [0,41; 2,48]	0,9933
Stomatitis	46/246 (18,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	58/249 (23,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,65 [0,44; 0,96]	0,0306
Erbrechen	46/246 (18,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	51/249 (20,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,74 [0,49; 1,11]	0,1392
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
Gesamte SOC	173/246 (70,3)	322,00 [233,00; 440,00]	182/249 (73,1)	1,74 [1,12; 2,79]	0,73 [0,59; 0,90]	0,0038
Asthenie	58/246 (23,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	47/249 (18,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,08 [0,73; 1,59]	0,6895
Ermüdung	75/246 (30,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	79/249 (31,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,80 [0,58; 1,10]	0,1744
Unwohlsein	6/246 (2,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	15/249 (6,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,32 [0,12; 0,83]	0,0138
Schleimhautentzündung	49/246 (19,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	57/249 (22,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,74 [0,50; 1,09]	0,1268

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Median [95 %-KI] (Monate) [a]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median [95 %-KI] (Monate) [a]**	**HR [95 %-KI] [b]**	**p-Wert [c]**
Ödem peripher	32/246 (13,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	28/249 (11,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,91 [0,55; 1,52]	0,7265
Schmerz	16/246 (6,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	19/249 (7,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,76 [0,39; 1,48]	0,4167
Fieber	34/246 (13,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	25/249 (10,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,20 [0,71; 2,02]	0,4916
Leber- und Gallenerkrankungen						
Gesamte SOC	47/246 (19,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	31/249 (12,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,35 [0,86; 2,14]	0,1941
Lebertoxizität	14/246 (5,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	7/249 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,96 [0,79; 4,87]	0,1385
Erkrankungen des Immunsystems						
Gesamte SOC	10/246 (4,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	4/249 (1,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,07 [0,64; 6,67]	0,2150
Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
Gesamte SOC	146/246 (59,3)	1114,00 [963,00; 1482,00]	93/249 (37,3)	20,30 [12,58; n. e.]	1,35 [1,04; 1,76]	0,0239

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Median [95 %-KI] (Monate) [a]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median [95 %-KI] (Monate) [a]**	**HR [95 %-KI] [b]**	**p-Wert [c]**
Grippe	10/246 (4,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	3/249 (1,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,92 [0,80; 10,67]	0,0897
Nasopharyngitis	19/246 (7,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	10/249 (4,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,55 [0,72; 3,36]	0,2584
Pneumonie	13/246 (5,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	14/249 (5,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,74 [0,35; 1,60]	0,4464
Infektion der oberen Atemwege	28/246 (11,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	10/249 (4,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,12 [1,02; 4,39]	0,0389
Harnwegsinfektion	27/246 (11,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	16/249 (6,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,31 [0,70; 2,46]	0,3927
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen						
Gesamte SOC	50/246 (20,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	24/249 (9,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,71 [1,04; 2,79]	0,0312
Untersuchungen						
Gesamte SOC	161/246 (65,4)	555,00 [391,00; 831,00]	132/249 (53,0)	8,80 [3,71; 15,41]	1,16 [0,92; 1,46]	0,2033
Alaninaminotransferase erhöht	73/246 (29,7)	n. e. [2684,00; n. e.]	19/249 (7,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,79 [2,28; 6,29]	<0,0001

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Amylase erhöht	38/246 (15,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	21/249 (8,4)	n. e. [27,10; n. e.]	1,45 [0,85; 2,50]	0,1740
Aspartataminotransferase erhöht	67/246 (27,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	26/249 (10,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,35 [1,49; 3,72]	0,0002
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	30/246 (12,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	22/249 (8,8)	30,59 [n. e.; n. e.]	1,19 [0,68; 2,09]	0,5435
Bilirubin im Blut erhöht	13/246 (5,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	9/249 (3,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,12 [0,47; 2,67]	0,7942
Cholesterin im Blut erhöht	10/246 (4,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	6/249 (2,4)	n. e. [26,45; n. e.]	0,81 [0,28; 2,38]	0,7047
Kreatinin im Blut erhöht	39/246 (15,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	35/249 (14,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,92 [0,58; 1,47]	0,7366
Thyreotropin im Blut erhöht	17/246 (6,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	17/249 (6,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,89 [0,45; 1,74]	0,7292
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	14/246 (5,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	5/249 (2,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,48 [0,88; 7,00]	0,0755
Lipase erhöht	44/246 (17,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	23/249 (9,2)	n. e. [27,10; n. e.]	1,70 [1,02; 2,83]	0,0400

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Neutrophilenzahl erniedrigt	8/246 (3,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	19/249 (7,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,37 [0,16; 0,84]	0,0138
Thrombozytenzahl erniedrigt	10/246 (4,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	45/249 (18,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,18 [0,09; 0,36]	<0,0001
Gewicht erniedrigt	25/246 (10,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	9/249 (3,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,45 [1,14; 5,25]	0,0180
Leukozytenzahl erniedrigt	6/246 (2,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	16/249 (6,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,32 [0,12; 0,81]	0,0119
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
Gesamte SOC	147/246 (59,8)	756,00 [555,00; 1110,00]	108/249 (43,4)	19,38 [9,03; n. e.]	1,29 [1,00; 1,65]	0,0461
Appetit vermindert	67/246 (27,2)	n. e. [2786,00; n. e.]	52/249 (20,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,09 [0,75; 1,57]	0,6530
Dehydratation	11/246 (4,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	7/249 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,30 [0,50; 3,40]	0,5864
Hyperkalzämie	8/246 (3,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	10/249 (4,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,55 [0,22; 1,42]	0,2116

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Hyperglykämie	21/246 (8,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	10/249 (4,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,70 [0,79; 3,66]	0,1710
Hyperkaliämie	16/246 (6,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	6/249 (2,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,07 [0,80; 5,36]	0,1241
Hypalbuminämie	13/246 (5,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	10/249 (4,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,20 [0,53; 2,74]	0,6659
Hypokalzämie	16/246 (6,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	5/249 (2,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,71 [0,99; 7,43]	0,0431
Hypokaliämie	14/246 (5,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	8/249 (3,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,41 [0,59; 3,41]	0,4384
Hypomagnesiämie	30/246 (12,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	12/249 (4,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,28 [1,17; 4,46]	0,0133
Hyponatriämie	39/246 (15,9)	n. e. [2924,00; n. e.]	23/249 (9,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,43 [0,85; 2,40]	0,1789
Hypophosphatämie	35/246 (14,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	14/249 (5,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,36 [1,27; 4,39]	0,0054

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen						
Gesamte SOC	137/246 (55,7)	1015,00 [789,00; 1478,00]	98/249 (39,4)	16,53 [11,14; n. e.]	1,25 [0,96; 1,63]	0,0951
Arthralgie	45/246 (18,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	23/249 (9,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,72 [1,04; 2,87]	0,0336
Rückenschmerzen	51/246 (20,7)	2914,00 [2914,00; n. e.]	34/249 (13,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,22 [0,79; 1,90]	0,3694
Knochenschmerzen	10/246 (4,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	5/249 (2,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,29 [0,44; 3,84]	0,6433
Muskelspasmen	27/246 (11,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	4/249 (1,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	5,76 [2,01; 16,53]	0,0002
Muskuläre Schwäche	11/246 (4,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	6/249 (2,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,40 [0,51; 3,83]	0,5073
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	13/246 (5,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	9/249 (3,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,08 [0,45; 2,54]	0,8677
Myalgie	13/246 (5,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	18/249 (7,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,53 [0,25; 1,12]	0,0895

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Median [95 %-KI] (Monate) [a]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median [95 %-KI] (Monate) [a]**	**HR [95 %-KI] [b]**	**p-Wert [c]**
Schmerz in einer Extremität	27/246 (11,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	23/249 (9,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,96 [0,55; 1,68]	0,8818
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)						
Gesamte SOC	42/246 (17,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	38/249 (15,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,81 [0,52; 1,27]	0,3608
Progression einer bösartigen Neubildung	28/246 (11,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	30/249 (12,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,72 [0,43; 1,22]	0,2258
Erkrankungen des Nervensystems						
Gesamte SOC	121/246 (49,2)	1459,00 [739,00; n. e.]	106/249 (42,6)	20,24 [8,97; n. e.]	1,00 [0,77; 1,30]	0,9824
Schwindelgefühl	23/246 (9,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	16/249 (6,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,27 [0,67; 2,41]	0,4683
Dysgeusie	54/246 (22,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	47/249 (18,9)	n. e. [25,89; n. e.]	1,06 [0,71; 1,56]	0,7850
Kopfschmerzen	38/246 (15,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	29/249 (11,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,14 [0,70; 1,85]	0,6014

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Psychiatrische Erkrankungen						
Gesamte SOC	49/246 (19,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	36/249 (14,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,16 [0,75; 1,79]	0,5106
Depression	12/246 (4,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	8/249 (3,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,26 [0,51; 3,10]	0,6123
Schlaflosigkeit	21/246 (8,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	14/249 (5,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,30 [0,66; 2,56]	0,4502
Erkrankungen der Nieren und Harnwege						
Gesamte SOC	59/246 (24,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	53/249 (21,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,96 [0,66; 1,39]	0,8175
Akute Nierenschädigung	7/246 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	10/249 (4,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,51 [0,19; 1,38]	0,1775
Hämaturie	8/246 (3,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	11/249 (4,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,51 [0,20; 1,30]	0,1509
Proteinurie	26/246 (10,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	21/249 (8,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,15 [0,64; 2,04]	0,6423

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse						
Gesamte SOC	24/246 (9,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	14/249 (5,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,49 [0,77; 2,89]	0,2375
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums						
Gesamte SOC	130/246 (52,8)	1130,00 [680,00; 2168,00]	102/249 (41,0)	21,29 [14,42; n. e.]	1,19 [0,92; 1,55]	0,1895
Husten	44/246 (17,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	39/249 (15,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,95 [0,62; 1,47]	0,8283
Dysphonie	42/246 (17,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	10/249 (4,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	4,02 [2,01; 8,06]	<0,0001
Dyspnoe	26/246 (10,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	24/249 (9,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,89 [0,50; 1,56]	0,6745
Epistaxis	19/246 (7,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	25/249 (10,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,66 [0,36; 1,21]	0,1774
Schmerzen im Oropharynx	16/246 (6,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	8/249 (3,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,83 [0,78; 4,28]	0,1589
Pleuraerguss	4/246 (1,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	10/249 (4,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,32 [0,10; 1,03]	0,0443

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Pneumonitis	14/246 (5,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/249 (0,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	12,26 [1,61; 93,33]	0,0019
Lungenembolie	13/246 (5,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	5/249 (2,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,13 [0,75; 6,04]	0,1465
Hustensyndrom der oberen Atemwege	11/246 (4,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/249 (0,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	4,43 [0,98; 20,12]	0,0352
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes						
Gesamte SOC	173/246 (70,3)	233,00 [191,00; 302,00]	143/249 (57,4)	4,14 [3,45; 5,78]	1,21 [0,97; 1,52]	0,0958
Akneähnliche Dermatitis	11/246 (4,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	7/249 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,37 [0,53; 3,55]	0,5187
Trockene Haut	12/246 (4,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	12/249 (4,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,90 [0,40; 2,02]	0,8051
Erythem	11/246 (4,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/249 (0,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	8,41 [1,08; 65,74]	0,0154
Palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom	95/246 (38,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	92/249 (36,9)	n. e. [11,76; n. e.]	0,95 [0,71; 1,27]	0,7413

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Median [95 %-KI] (Monate) [a]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median [95 %-KI] (Monate) [a]**	**HR [95 %-KI] [b]**	**p-Wert [c]**
Pruritus	46/246 (18,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	12/249 (4,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,20 [1,69; 6,08]	0,0002
Ausschlag	56/246 (22,8)	n. e. [2812,00; n. e.]	21/249 (8,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,47 [1,49; 4,10]	0,0003
Ausschlag makulo-papulös	20/246 (8,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	5/249 (2,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,33 [1,24; 8,94]	0,0113
Gelbe Hautfarbe	0/246 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	14/249 (5,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	<0,01 [<0,01; n. b.]	<0,0001
Gefässerkrankungen						
Gesamte SOC	104/246 (42,3)	2671,00 [1590,00; n. e.]	98/249 (39,4)	16,85 [11,07; n. e.]	0,91 [0,69; 1,21]	0,5251
Hypertonie	84/246 (34,1)	n. e. [2671,00; n. e.]	84/249 (33,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,90 [0,66; 1,22]	0,4863
Hypotonie	14/246 (5,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	6/249 (2,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,87 [0,71; 4,89]	0,1974

a: Median und 95 %-KI wurden mittels eines unstratifizierten Produkt-Limit-Schätzer-Überlebensmodell geschätzt.

b: Die Hazard Ratio basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate), stratifiziert nach dem prognostischen IMDC-Risiko-Score (0, 1 – 2, 3 – 6), der PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 % versus < 1 %, unbestimmt) und der Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt), wie im IRT eingegeben (für die Gesamtpopulation) bzw. nach PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt) und Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für Subpopulation D1) bzw. nach IMDC-Prognose-Risiko-Score (1 – 2, 3 –6), PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt) und Region

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Median [95 %-KI] (Monate) [a]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median [95 %-KI] (Monate) [a]**	**HR [95 %-KI] [b]**	**p-Wert [c]**
(USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für Subpopulation D2) und war relativ zur Sunitinib-Gruppe mit < 1 zugunsten der Cabozantinib + Nivolumab-Gruppe. c: Der P-Wert basiert auf einem stratifizierten Log-Rank-Test nach IMDC-Prognose-Risiko-Score (0, 1 – 2, 3 –6), PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt) und Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für die Gesamtpopulation) bzw. nach PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt) und Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für Subpopulation D1) bzw. nach IMDC-Prognose-Risiko-Score (1 – 2, 3 –6), PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt) und Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für Subpopulation D2). Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PT: Preferred term; SOC: Systemorganklasse.						

Die Kaplan-Meier-Plots sind in Anhang 4-I dargestellt.

Tabelle 4-46: Schwere UE (mit CTCAE-Grad 3) (mit Nachbeobachtung 100 Tage) aus RCT (CheckMate-9ER) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Datenschnitt vom 10.09.2020						
Gesamtpopulation						
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems						
Gesamte SOC	13/320 (4,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	46/320 (14,4)	31,54 [31,54; n. e.]	0,23 [0,13; 0,43]	<0,0001
Anämie	8/320 (2,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	17/320 (5,3)	31,54 [31,54; n. e.]	0,39 [0,17; 0,92]	0,0251
Neutropenie	2/320 (0,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	14/320 (4,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,12 [0,03; 0,52]	0,0007
Thrombozytopenie	2/320 (0,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	15/320 (4,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,12 [0,03; 0,54]	0,0009
Herzerkrankungen						
Gesamte SOC	14/320 (4,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	11/320 (3,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,99 [0,45; 2,21]	0,9855
Endokrine Erkrankungen						
Gesamte SOC	11/320 (3,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/320 (0,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	8,81 [1,13; 68,67]	0,0124

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
Gesamte SOC	59/320 (18,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	41/320 (12,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,16 [0,78; 1,74]	0,4678
Diarrhoe	29/320 (9,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	14/320 (4,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,62 [0,85; 3,09]	0,1411
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
Gesamte SOC	36/320 (11,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	47/320 (14,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,63 [0,41; 0,98]	0,0381
Asthenie	15/320 (4,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	11/320 (3,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,13 [0,52; 2,49]	0,7522
Ermüdung	13/320 (4,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	18/320 (5,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,59 [0,29; 1,22]	0,1484
Leber- und Gallenerkrankungen						
Gesamte SOC	24/320 (7,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	9/320 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,31 [1,07; 5,01]	0,0289
Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
Gesamte SOC	48/320 (15,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	22/320 (6,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,63 [0,97; 2,71]	0,0602

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Untersuchungen						
Gesamte SOC	66/320 (20,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	72/320 (22,5)	n. e. [26,58; n. e.]	0,77 [0,55; 1,07]	0,1225
Alaninaminotransferase erhöht	18/320 (5,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	8/320 (2,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,10 [0,91; 4,83]	0,0749
Amylase erhöht	15/320 (4,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	8/320 (2,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,51 [0,64; 3,59]	0,3463
Aspartataminotransferase erhöht	12/320 (3,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	4/320 (1,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,92 [0,94; 9,06]	0,0522
Lipase erhöht	24/320 (7,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	15/320 (4,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,36 [0,71; 2,60]	0,3578
Neutrophilenzahl erniedrigt	1/320 (0,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	17/320 (5,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,05 [0,01; 0,38]	<0,0001
Thrombozytenzahl erniedrigt	0/320 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	15/320 (4,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	<0,01 [<0,01; n. b.]	<0,0001
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
Gesamte SOC	76/320 (23,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	50/320 (15,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,34 [0,93; 1,92]	0,1112

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Hyponatriämie	30/320 (9,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	21/320 (6,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,21 [0,69; 2,13]	0,5064
Hypophosphatämie	19/320 (5,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	4/320 (1,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	4,43 [1,50; 13,06]	0,0032
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen						
Gesamte SOC	27/320 (8,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	23/320 (7,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,85 [0,48; 1,50]	0,5753
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)						
Gesamte SOC	37/320 (11,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	36/320 (11,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,78 [0,49; 1,25]	0,3045
Progression einer bösartigen Neubildung	31/320 (9,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	30/320 (9,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,82 [0,49; 1,36]	0,4324
Erkrankungen des Nervensystems						
Gesamte SOC	17/320 (5,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	14/320 (4,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,96 [0,47; 1,96]	0,9030
Erkrankungen der Nieren und Harnwege						
Gesamte SOC	20/320 (6,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	20/320 (6,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,79 [0,42; 1,48]	0,4636

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Proteinurie	10/320 (3,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	9/320 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,94 [0,38; 2,32]	0,8916
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums						
Gesamte SOC	29/320 (9,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	30/320 (9,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,85 [0,51; 1,43]	0,5482
Lungenembolie	17/320 (5,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	4/320 (1,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,85 [1,29; 11,51]	0,0094
Respiratorische Insuffizienz	1/320 (0,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	10/320 (3,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,09 [0,01; 0,67]	0,0030
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes						
Gesamte SOC	38/320 (11,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	28/320 (8,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,21 [0,74; 1,97]	0,4522
Palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom	24/320 (7,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	26/320 (8,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,81 [0,46; 1,42]	0,4633
Gefässerkrankungen						
Gesamte SOC	51/320 (15,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	51/320 (15,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,92 [0,62; 1,36]	0,6664

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Hypertonie	43/320 (13,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	44/320 (13,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,92 [0,61; 1,41]	0,7129
Subpopulation D1						
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems						
Gesamte SOC	0/74 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	8/71 (11,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	<0,01 [<0,01; n. b.]	0,0032
Neutropenie	0/74 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	4/71 (5,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	<0,01 [<0,01; n. b.]	0,0364
Thrombozytopenie	0/74 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	4/71 (5,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	<0,01 [<0,01; n. b.]	0,0419
Herzerkrankungen						
Gesamte SOC	5/74 (6,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/71 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,23 [0,43; 11,55]	0,3256
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
Gesamte SOC	16/74 (21,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	13/71 (18,3)	n. e. [24,61; n. e.]	0,99 [0,47; 2,07]	0,9791
Diarrhoe	8/74 (10,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	4/71 (5,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,73 [0,52; 5,74]	0,3684

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
Gesamte SOC	10/74 (13,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	7/71 (9,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,30 [0,49; 3,43]	0,5911
Asthenie	6/74 (8,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/71 (1,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	5,36 [0,64; 44,66]	0,0818
Leber- und Gallenerkrankungen						
Gesamte SOC	4/74 (5,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/71 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,93 [0,35; 10,56]	0,4388
Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
Gesamte SOC	7/74 (9,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/71 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,86 [0,59; 13,82]	0,1715
Untersuchungen						
Gesamte SOC	13/74 (17,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	20/71 (28,2)	n. e. [24,41; n. e.]	0,56 [0,28; 1,14]	0,1044
Alaninaminotransferase erhöht	5/74 (6,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	3/71 (4,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,48 [0,35; 6,21]	0,5888
Lipase erhöht	5/74 (6,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	5/71 (7,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,90 [0,26; 3,10]	0,8617

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Neutrophilenzahl erniedrigt	0/74 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	6/71 (8,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	<0,01 [<0,01; n. b.]	0,0068
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
Gesamte SOC	21/74 (28,4)	n. e. [2218,00; n. e.]	15/71 (21,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,27 [0,65; 2,47]	0,4853
Hyponatriämie	7/74 (9,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	7/71 (9,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,88 [0,31; 2,53]	0,8139
Hypophosphatämie	5/74 (6,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/71 (1,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	4,40 [0,51; 37,94]	0,1407
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen						
Gesamte SOC	4/74 (5,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	4/71 (5,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,80 [0,20; 3,24]	0,7564
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)						
Gesamte SOC	6/74 (8,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	4/71 (5,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,32 [0,37; 4,69]	0,6693
Progression einer bösartigen Neubildung	4/74 (5,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	3/71 (4,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,19 [0,27; 5,37]	0,8164

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Erkrankungen des Nervensystems						
Gesamte SOC	4/74 (5,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	3/71 (4,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,22 [0,27; 5,45]	0,7980
Erkrankungen der Nieren und Harnwege						
Gesamte SOC	5/74 (6,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	3/71 (4,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,40 [0,33; 5,90]	0,6409
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums						
Gesamte SOC	11/74 (14,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	3/71 (4,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,60 [1,00; 12,92]	0,0355
Lungenembolie	7/74 (9,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/71 (1,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	6,90 [0,85; 56,10]	0,0358
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes						
Gesamte SOC	10/74 (13,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	10/71 (14,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,88 [0,36; 2,11]	0,7666
Palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom	5/74 (6,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	10/71 (14,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,41 [0,14; 1,20]	0,0916

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Gefässerkrankungen						
Gesamte SOC	12/74 (16,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	16/71 (22,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,71 [0,34; 1,51]	0,3729
Hypertonie	12/74 (16,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	16/71 (22,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,71 [0,34; 1,51]	0,3729
Subpopulation D2						
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems						
Gesamte SOC	13/246 (5,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	38/249 (15,3)	31,54 [31,54; n. e.]	0,28 [0,15; 0,52]	<0,0001
Anämie	8/246 (3,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	16/249 (6,4)	31,54 [31,54; n. e.]	0,41 [0,18; 0,98]	0,0378
Neutropenie	2/246 (0,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	10/249 (4,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,16 [0,03; 0,74]	0,0073
Thrombozytopenie	2/246 (0,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	11/249 (4,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,17 [0,04; 0,75]	0,0080
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
Gesamte SOC	43/246 (17,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	28/249 (11,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,24 [0,77; 2,01]	0,3785

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Diarrhoe	21/246 (8,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	10/249 (4,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,58 [0,73; 3,39]	0,2415
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
Gesamte SOC	26/246 (10,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	40/249 (16,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,52 [0,32; 0,86]	0,0092
Asthenie	9/246 (3,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	10/249 (4,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,72 [0,29; 1,80]	0,4835
Ermüdung	11/246 (4,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	15/249 (6,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,58 [0,26; 1,27]	0,1698
Leber- und Gallenerkrankungen						
Gesamte SOC	20/246 (8,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	7/249 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,42 [1,01; 5,77]	0,0401
Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
Gesamte SOC	41/246 (16,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	20/249 (8,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,50 [0,87; 2,59]	0,1387
Untersuchungen						
Gesamte SOC	53/246 (21,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	52/249 (20,9)	n. e. [26,58; n. e.]	0,84 [0,57; 1,24]	0,3935

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Alaninaminotransferase erhöht	13/246 (5,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	5/249 (2,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,48 [0,88; 6,96]	0,0751
Amylase erhöht	12/246 (4,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	5/249 (2,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,89 [0,66; 5,42]	0,2280
Aspartataminotransferase erhöht	10/246 (4,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	4/249 (1,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,49 [0,78; 7,95]	0,1106
Lipase erhöht	19/246 (7,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	10/249 (4,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,58 [0,73; 3,43]	0,2404
Neutrophilenzahl erniedrigt	1/246 (0,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	11/249 (4,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,08 [0,01; 0,62]	0,0019
Thrombozytenzahl erniedrigt	0/246 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	13/249 (5,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	<0,01 [<0,01; n. b.]	0,0001
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
Gesamte SOC	55/246 (22,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	35/249 (14,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,37 [0,89; 2,10]	0,1487
Hyponatriämie	23/246 (9,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	14/249 (5,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,37 [0,70; 2,70]	0,3522

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Hypophosphatämie	14/246 (5,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	3/249 (1,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	4,44 [1,27; 15,49]	0,0106
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen						
Gesamte SOC	23/246 (9,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	19/249 (7,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,86 [0,46; 1,60]	0,6346
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)						
Gesamte SOC	31/246 (12,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	32/249 (12,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,72 [0,43; 1,19]	0,1996
Progression einer bösartigen Neubildung	27/246 (11,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	27/249 (10,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,77 [0,45; 1,34]	0,3567
Erkrankungen des Nervensystems						
Gesamte SOC	13/246 (5,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	11/249 (4,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,89 [0,39; 2,01]	0,7786
Erkrankungen der Nieren und Harnwege						
Gesamte SOC	15/246 (6,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	17/249 (6,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,68 [0,34; 1,39]	0,2898

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums						
Gesamte SOC	18/246 (7,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	27/249 (10,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,56 [0,31; 1,03]	0,0606
Lungenembolie	10/246 (4,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	3/249 (1,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,85 [0,77; 10,48]	0,1002
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes						
Gesamte SOC	28/246 (11,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	18/249 (7,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,39 [0,77; 2,53]	0,2719
Palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom	19/246 (7,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	16/249 (6,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,08 [0,55; 2,11]	0,8204
Gefässerkrankungen						
Gesamte SOC	39/246 (15,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	35/249 (14,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,01 [0,64; 1,60]	0,9647
Hypertonie	31/246 (12,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	28/249 (11,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,05 [0,62; 1,75]	0,8662

a: Median und 95 %-KI wurden mittels eines unstratifizierten Produkt-Limit-Schätzer-Überlebensmodell geschätzt.

b: Die Hazard Ratio basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate), stratifiziert nach dem prognostischen IMDC-Risiko-Score (0, 1 – 2, 3 – 6), der PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 % versus < 1 %, unbestimmt) und der Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt), wie im IRT eingegeben (für die Gesamtpopulation) bzw. nach PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt) und Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für Subpopulation D1) bzw. nach IMDC-Prognose-Risiko-Score (1 – 2, 3 –6), PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt) und Region

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
(USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für Subpopulation D2) und war relativ zur Sunitinib-Gruppe mit < 1 zugunsten der Cabozantinib + Nivolumab-Gruppe. c: Der P-Wert basiert auf einem stratifizierten Log-Rank-Test nach IMDC-Prognose-Risiko-Score (0, 1 – 2, 3 –6), PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt) und Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für die Gesamtpopulation) bzw. nach PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt) und Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für Subpopulation D1) bzw. nach IMDC-Prognose-Risiko-Score (1 – 2, 3 –6), PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt) und Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für Subpopulation D2). Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PT: Preferred term; SOC: Systemorganklasse.						

Die Kaplan-Meier-Plots sind in Anhang 4-I dargestellt.

Tabelle 4-47: Schwerwiegende UE (mit Nachbeobachtung 100 Tage) aus RCT (CheckMate-9ER) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Datenschnitt vom 10.09.2020						
Gesamtpopulation						
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems						
Gesamte SOC	3/320 (0,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	16/320 (5,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,17 [0,05; 0,57]	0,0012

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Anämie	2/320 (0,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	11/320 (3,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,16 [0,04; 0,72]	0,0062
Herzerkrankungen						
Gesamte SOC	16/320 (5,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	11/320 (3,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,11 [0,51; 2,42]	0,7873
Endokrine Erkrankungen						
Gesamte SOC	12/320 (3,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/320 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	>99,99 [<0,01; n. b.]	0,0014
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
Gesamte SOC	38/320 (11,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	21/320 (6,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,50 [0,88; 2,56]	0,1380
Diarrhoe	16/320 (5,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/320 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	>99,99 [<0,01; n. b.]	0,0003
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
Gesamte SOC	17/320 (5,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	22/320 (6,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,61 [0,32; 1,16]	0,1268

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Leber- und Gallenerkrankungen						
Gesamte SOC	13/320 (4,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	7/320 (2,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,53 [0,60; 3,88]	0,3714
Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
Gesamte SOC	46/320 (14,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	22/320 (6,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,54 [0,92; 2,58]	0,0984
Pneumonie	11/320 (3,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	8/320 (2,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,18 [0,47; 2,95]	0,7192
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen						
Gesamte SOC	10/320 (3,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	5/320 (1,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,53 [0,51; 4,54]	0,4416
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
Gesamte SOC	16/320 (5,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	17/320 (5,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,66 [0,33; 1,33]	0,2412
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen						
Gesamte SOC	15/320 (4,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	17/320 (5,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,69 [0,34; 1,38]	0,2901

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)						
Gesamte SOC	40/320 (12,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	38/320 (11,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,79 [0,50; 1,24]	0,3098
Progression einer bösartigen Neubildung	31/320 (9,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	31/320 (9,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,79 [0,47; 1,31]	0,3544
Erkrankungen des Nervensystems						
Gesamte SOC	15/320 (4,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	11/320 (3,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,25 [0,57; 2,73]	0,5764
Erkrankungen der Nieren und Harnwege						
Gesamte SOC	8/320 (2,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	13/320 (4,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,49 [0,20; 1,18]	0,1037
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums						
Gesamte SOC	26/320 (8,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	30/320 (9,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,73 [0,43; 1,24]	0,2424
Respiratorische Insuffizienz	1/320 (0,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	10/320 (3,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,09 [0,01; 0,67]	0,0030

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Gefässerkrankungen						
Gesamte SOC	14/320 (4,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	9/320 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,31 [0,56; 3,04]	0,5312
Subpopulation D1						
Herzerkrankungen						
Gesamte SOC	5/74 (6,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/71 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,23 [0,43; 11,55]	0,3256
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
Gesamte SOC	13/74 (17,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	4/71 (5,6)	n. e. [24,61; n. e.]	2,65 [0,86; 8,20]	0,0780
Diarrhoe	6/74 (8,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/71 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	>99,99 [<0,01; n. b.]	0,0252
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
Gesamte SOC	5/74 (6,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	3/71 (4,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,50 [0,36; 6,29]	0,5768
Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
Gesamte SOC	6/74 (8,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/71 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,53 [0,51; 12,55]	0,2407

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
Gesamte SOC	5/74 (6,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	4/71 (5,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,02 [0,27; 3,83]	0,9762
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)						
Gesamte SOC	7/74 (9,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	4/71 (5,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,56 [0,45; 5,35]	0,4771
Progression einer bösartigen Neubildung	4/74 (5,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	3/71 (4,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,19 [0,27; 5,37]	0,8164
Erkrankungen des Nervensystems						
Gesamte SOC	4/74 (5,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/71 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,87 [0,34; 10,22]	0,4647
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums						
Gesamte SOC	7/74 (9,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/71 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,11 [0,64; 15,04]	0,1362
Subpopulation D2						
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems						
Gesamte SOC	3/246 (1,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	15/249 (6,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,18 [0,05; 0,61]	0,0020

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Anämie	2/246 (0,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	11/249 (4,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,16 [0,04; 0,72]	0,0062
Herzerkrankungen						
Gesamte SOC	11/246 (4,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	9/249 (3,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,88 [0,36; 2,15]	0,7797
Endokrine Erkrankungen						
Gesamte SOC	10/246 (4,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/249 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	>99,99 [<0,01; n. b.]	0,0036
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
Gesamte SOC	25/246 (10,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	17/249 (6,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,22 [0,66; 2,28]	0,5231
Diarrhoe	10/246 (4,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/249 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	>99,99 [<0,01; n. b.]	0,0041
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
Gesamte SOC	12/246 (4,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	19/249 (7,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,48 [0,23; 1,00]	0,0450

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Leber- und Gallenerkrankungen						
Gesamte SOC	11/246 (4,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	5/249 (2,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,76 [0,60; 5,15]	0,2994
Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
Gesamte SOC	40/246 (16,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	20/249 (8,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,44 [0,84; 2,50]	0,1855
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
Gesamte SOC	11/246 (4,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	13/249 (5,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,55 [0,24; 1,28]	0,1589
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen						
Gesamte SOC	13/246 (5,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	14/249 (5,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,72 [0,34; 1,55]	0,3974
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)						
Gesamte SOC	33/246 (13,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	34/249 (13,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,71 [0,43; 1,15]	0,1631
Progression einer bösartigen Neubildung	27/246 (11,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	28/249 (11,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,75 [0,43; 1,28]	0,2846

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Erkrankungen des Nervensystems						
Gesamte SOC	11/246 (4,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	9/249 (3,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,11 [0,46; 2,69]	0,8142
Erkrankungen der Nieren und Harnwege						
Gesamte SOC	5/246 (2,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	11/249 (4,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,35 [0,12; 1,02]	0,0443
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums						
Gesamte SOC	19/246 (7,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	28/249 (11,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,56 [0,31; 1,01]	0,0529
Gefässerkrankungen						
Gesamte SOC	11/246 (4,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	8/249 (3,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,13 [0,45; 2,82]	0,7979

a: Median und 95 %-KI wurden mittels eines unstratifizierten Produkt-Limit-Schätzer-Überlebensmodell geschätzt.

b: Die Hazard Ratio basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate), stratifiziert nach dem prognostischen IMDC-Risiko-Score (0, 1 – 2, 3 – 6), der PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 % versus < 1 %, unbestimmt) und der Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt), wie im IRT eingegeben (für die Gesamtpopulation) bzw. nach PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt) und Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für Subpopulation D1) bzw. nach IMDC-Prognose-Risiko-Score (1 – 2, 3 –6), PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt) und Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für Subpopulation D2) und war relativ zur Sunitinib-Gruppe mit < 1 zugunsten der Cabozantinib + Nivolumab-Gruppe.

c: Der P-Wert basiert auf einem stratifizierten Log-Rank-Test nach IMDC-Prognose-Risiko-Score (0, 1 – 2, 3 –6), PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt) und Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für die Gesamtpopulation) bzw. nach PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt) und Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für Subpopulation D1) bzw. nach IMDC-Prognose-Risiko-

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Score (1 – 2, 3 –6), PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt) und Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für Subpopulation D2).						
Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PT: Preferred term; SOC: Systemorganklasse.						

Die Kaplan-Meier-Plots sind in Anhang 4-I dargestellt.

Tabelle 4-48: Ereignisse für Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten nach SOC und PT aus RCT (CheckMate-9ER) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie/ Datenschnitt	**Cabozantinib und Nivolumab**		**Sunitinib**	
Systemorganklasse/ Preferred Term	**N**	**Ereignisse (%)**	**N**	**Ereignisse (%)**
Datenschnitt vom 10.09.2020				
Nachbeobachtungsperiode: 30 Tage				
Gesamtpopulation				
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	320	20 (6,3)	320	3 (0,9)
Diarrhoe	320	7 (2,2)	320	0 (0,0)
Stomatitis	320	3 (0,9)	320	1 (0,3)
Abdominalschmerz	320	3 (0,9)	320	0 (0,0)
Aphthöses Ulkus	320	1 (0,3)	320	0 (0,0)
Mikroskopische Kolitis	320	1 (0,3)	320	0 (0,0)
Enteritis	320	1 (0,3)	320	0 (0,0)
Magenblutung	320	0 (0,0)	320	1 (0,3)
Gastrointestinalblutung	320	0 (0,0)	320	1 (0,3)
Darmperforation	320	1 (0,3)	320	0 (0,0)
Übelkeit	320	1 (0,3)	320	0 (0,0)
Pankreatitis	320	1 (0,3)	320	0 (0,0)
Pankreatitis akut	320	1 (0,3)	320	0 (0,0)
Dünndarmperforation	320	1 (0,3)	320	0 (0,0)
Blutung im oberen gastrointestinalen Bereich	320	1 (0,3)	320	0 (0,0)
Untersuchungen	320	15 (4,7)	320	7 (2,2)
Alaninaminotransferase erhöht	320	5 (1,6)	320	2 (0,6)

Studie/ Datenschnitt	**Cabozantinib und Nivolumab**		**Sunitinib**	
Systemorganklasse/ Preferred Term	**N**	**Ereignisse (%)**	**N**	**Ereignisse (%)**
Aspartataminotransferase erhöht	320	5 (1,6)	320	2 (0,6)
Bilirubin im Blut erhöht	320	2 (0,6)	320	2 (0,6)
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	320	3 (0,9)	320	1 (0,3)
Lipase erhöht	320	3 (0,9)	320	1 (0,3)
Transaminasen erhöht	320	2 (0,6)	320	1 (0,3)
Amylase erhöht	320	0 (0,0)	320	1 (0,3)
Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	320	1 (0,3)	320	0 (0,0)
Kreatinin im Blut erhöht	320	1 (0,3)	320	0 (0,0)
Laktatdehydrogenase im Blut erhöht	320	0 (0,0)	320	1 (0,3)
Lymphozytenzahl erniedrigt	320	0 (0,0)	320	1 (0,3)
Thrombozytenzahl erniedrigt	320	0 (0,0)	320	1 (0,3)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	320	10 (3,1)	320	10 (3,1)
Pneumonitis	320	8 (2,5)	320	0 (0,0)
Lungenembolie	320	2 (0,6)	320	1 (0,3)
Respiratorische Insuffizienz	320	0 (0,0)	320	3 (0,9)
Akute respiratorische Insuffizienz	320	0 (0,0)	320	1 (0,3)
Dyspnoe	320	0 (0,0)	320	1 (0,3)
Hämoptoe	320	0 (0,0)	320	1 (0,3)
Hypoxie	320	0 (0,0)	320	1 (0,3)
Pleuraerguss	320	0 (0,0)	320	1 (0,3)
Atemstörung	320	0 (0,0)	320	1 (0,3)

Studie/ Datenschnitt	**Cabozantinib und Nivolumab**		**Sunitinib**	
Systemorganklasse/ Preferred Term	**N**	**Ereignisse (%)**	**N**	**Ereignisse (%)**
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	320	6 (1,9)	320	12 (3,8)
Progression einer bösartigen Neubildung	320	6 (1,9)	320	8 (2,5)
Metastasen im Zentralnervensystem	320	0 (0,0)	320	2 (0,6)
Intrakranielle Tumorblutung	320	0 (0,0)	320	1 (0,3)
Nierenkrebs	320	0 (0,0)	320	1 (0,3)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	320	9 (2,8)	320	9 (2,8)
Proteinurie	320	7 (2,2)	320	8 (2,5)
Akute Nierenschädigung	320	0 (0,0)	320	1 (0,3)
Immunvermittelte Nephritis	320	1 (0,3)	320	0 (0,0)
Nephrotisches Syndrom	320	1 (0,3)	320	0 (0,0)
Herzerkrankungen	320	8 (2,5)	320	6 (1,9)
Myokardinfarkt	320	2 (0,6)	320	1 (0,3)
Herz- und Atemstillstand	320	1 (0,3)	320	1 (0,3)
Myokardiale Ischämie	320	0 (0,0)	320	2 (0,6)
Vorhofflattern	320	1 (0,3)	320	0 (0,0)
Atrioventrikulärer Block komplett	320	1 (0,3)	320	0 (0,0)
Herzstillstand	320	1 (0,3)	320	0 (0,0)
Herzinsuffizienz	320	0 (0,0)	320	1 (0,3)
Herzinsuffizienz akut	320	0 (0,0)	320	1 (0,3)
Stauungsinsuffizienz	320	1 (0,3)	320	0 (0,0)
Myokarditis	320	1 (0,3)	320	0 (0,0)

Studie/ Datenschnitt	**Cabozantinib und Nivolumab**		**Sunitinib**	
Systemorganklasse/ Preferred Term	**N**	**Ereignisse (%)**	**N**	**Ereignisse (%)**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	320	10 (3,1)	320	4 (1,3)
Pneumonie	320	0 (0,0)	320	2 (0,6)
Harnwegsinfektion	320	1 (0,3)	320	1 (0,3)
Appendizitis mit Perforation	320	1 (0,3)	320	0 (0,0)
Bronchitis durch Pneumokokken	320	1 (0,3)	320	0 (0,0)
Zellulitis	320	1 (0,3)	320	0 (0,0)
Infektion der unteren Atemwege	320	1 (0,3)	320	0 (0,0)
Pseudomonas-Infektion	320	1 (0,3)	320	0 (0,0)
Atemwegsinfektion	320	0 (0,0)	320	1 (0,3)
Sepsis	320	1 (0,3)	320	0 (0,0)
Septischer Schock	320	1 (0,3)	320	0 (0,0)
Zahninfektion	320	1 (0,3)	320	0 (0,0)
Tuberkulose	320	1 (0,3)	320	0 (0,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	320	9 (2,8)	320	3 (0,9)
Palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom	320	3 (0,9)	320	2 (0,6)
Hautulkus	320	2 (0,6)	320	1 (0,3)
Dermatitis	320	1 (0,3)	320	0 (0,0)
Psoriasis	320	1 (0,3)	320	0 (0,0)
Ausschlag makulo-papulös	320	1 (0,3)	320	0 (0,0)
Ausschlag papulös	320	1 (0,3)	320	0 (0,0)
Exfoliation der Haut	320	1 (0,3)	320	0 (0,0)

Studie/ Datenschnitt	**Cabozantinib und Nivolumab**		**Sunitinib**	
Systemorganklasse/ Preferred Term	**N**	**Ereignisse (%)**	**N**	**Ereignisse (%)**
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	320	6 (1,9)	320	5 (1,6)
Ermüdung	320	2 (0,6)	320	1 (0,3)
Asthenie	320	2 (0,6)	320	0 (0,0)
Schleimhautentzündung	320	0 (0,0)	320	2 (0,6)
Fieber	320	1 (0,3)	320	1 (0,3)
Tod	320	0 (0,0)	320	1 (0,3)
Nekrose	320	1 (0,3)	320	0 (0,0)
Leber- und Gallenerkrankungen	320	7 (2,2)	320	3 (0,9)
Lebertoxizität	320	2 (0,6)	320	1 (0,3)
Autoimmune Hepatitis	320	2 (0,6)	320	0 (0,0)
Leberfunktion anomal	320	2 (0,6)	320	0 (0,0)
Arzneimittelbedingter Leberschaden	320	0 (0,0)	320	1 (0,3)
Leberzirrhose	320	0 (0,0)	320	1 (0,3)
Hepatitis	320	1 (0,3)	320	0 (0,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	320	1 (0,3)	320	6 (1,9)
Anämie	320	0 (0,0)	320	4 (1,3)
Thrombozytopenie	320	1 (0,3)	320	2 (0,6)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	320	7 (2,2)	320	0 (0,0)
Arthralgie	320	2 (0,6)	320	0 (0,0)
Muskuläre Schwäche	320	2 (0,6)	320	0 (0,0)
Knochenschmerzen	320	1 (0,3)	320	0 (0,0)

Studie/ Datenschnitt	**Cabozantinib und Nivolumab**		**Sunitinib**	
Systemorganklasse/ Preferred Term	**N**	**Ereignisse (%)**	**N**	**Ereignisse (%)**
Osteonekrose des Kiefers	320	1 (0,3)	320	0 (0,0)
Pathologische Fraktur	320	1 (0,3)	320	0 (0,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	320	1 (0,3)	320	4 (1,3)
Hyponatriämie	320	1 (0,3)	320	3 (0,9)
Dehydratation	320	0 (0,0)	320	1 (0,3)
Erkrankungen des Nervensystems	320	5 (1,6)	320	0 (0,0)
Ataxie	320	1 (0,3)	320	0 (0,0)
Guillain-Barré-Syndrom	320	1 (0,3)	320	0 (0,0)
Intrakranielle Blutung	320	1 (0,3)	320	0 (0,0)
Ischämischer Schlaganfall	320	1 (0,3)	320	0 (0,0)
Periphere Neuropathie	320	1 (0,3)	320	0 (0,0)
Ischialgie	320	1 (0,3)	320	0 (0,0)
Endokrine Erkrankungen	320	4 (1,3)	320	0 (0,0)
Nebenniereninsuffizienz	320	3 (0,9)	320	0 (0,0)
Schilddrüsenunterfunktion	320	1 (0,3)	320	0 (0,0)
Gefässerkrankungen	320	2 (0,6)	320	0 (0,0)
Varizenblutung	320	1 (0,3)	320	0 (0,0)
Periphere Ischämie	320	1 (0,3)	320	0 (0,0)
Augenerkrankungen	320	1 (0,3)	320	0 (0,0)
Uveitis	320	1 (0,3)	320	0 (0,0)

Studie/ Datenschnitt	**Cabozantinib und Nivolumab**		**Sunitinib**	
Systemorganklasse/ Preferred Term	**N**	**Ereignisse (%)**	**N**	**Ereignisse (%)**
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	320	1 (0,3)	320	0 (0,0)
Verletzung durch Bestrahlung	320	1 (0,3)	320	0 (0,0)
Psychiatrische Erkrankungen	320	1 (0,3)	320	0 (0,0)
Verwirrtheitszustand	320	1 (0,3)	320	0 (0,0)
Subpopulation D1				
Untersuchungen	74	5 (6,8)	71	3 (4,2)
Alaninaminotransferase erhöht	74	2 (2,7)	71	1 (1,4)
Transaminasen erhöht	74	2 (2,7)	71	1 (1,4)
Aspartataminotransferase erhöht	74	1 (1,4)	71	1 (1,4)
Bilirubin im Blut erhöht	74	2 (2,7)	71	0 (0,0)
Lipase erhöht	74	1 (1,4)	71	1 (1,4)
Amylase erhöht	74	0 (0,0)	71	1 (1,4)
Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	74	1 (1,4)	71	0 (0,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	74	5 (6,8)	71	0 (0,0)
Diarrhoe	74	3 (4,1)	71	0 (0,0)
Dünndarmperforation	74	1 (1,4)	71	0 (0,0)
Stomatitis	74	1 (1,4)	71	0 (0,0)
Blutung im oberen gastrointestinalen Bereich	74	1 (1,4)	71	0 (0,0)
Herzerkrankungen	74	3 (4,1)	71	1 (1,4)
Atrioventrikulärer Block komplett	74	1 (1,4)	71	0 (0,0)
Stauungsinsuffizienz	74	1 (1,4)	71	0 (0,0)

Studie/ Datenschnitt	**Cabozantinib und Nivolumab**		**Sunitinib**	
Systemorganklasse/ Preferred Term	**N**	**Ereignisse (%)**	**N**	**Ereignisse (%)**
Herz- und Atemstillstand	74	0 (0,0)	71	1 (1,4)
Myokarditis	74	1 (1,4)	71	0 (0,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	74	3 (4,1)	71	1 (1,4)
Palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom	74	2 (2,7)	71	1 (1,4)
Ausschlag papulös	74	1 (1,4)	71	0 (0,0)
Exfoliation der Haut	74	1 (1,4)	71	0 (0,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	74	2 (2,7)	71	1 (1,4)
Ermüdung	74	1 (1,4)	71	0 (0,0)
Schleimhautentzündung	74	0 (0,0)	71	1 (1,4)
Fieber	74	1 (1,4)	71	0 (0,0)
Leber- und Gallenerkrankungen	74	2 (2,7)	71	1 (1,4)
Lebertoxizität	74	1 (1,4)	71	1 (1,4)
Leberfunktion anomal	74	1 (1,4)	71	0 (0,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	74	1 (1,4)	71	2 (2,8)
Hyponatriämie	74	1 (1,4)	71	1 (1,4)
Dehydratation	74	0 (0,0)	71	1 (1,4)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	74	0 (0,0)	71	3 (4,2)
Metastasen im Zentralnervensystem	74	0 (0,0)	71	2 (2,8)
Progression einer bösartigen Neubildung	74	0 (0,0)	71	1 (1,4)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	74	2 (2,7)	71	1 (1,4)
Proteinurie	74	2 (2,7)	71	1 (1,4)

Studie/ Datenschnitt	**Cabozantinib und Nivolumab**		**Sunitinib**	
Systemorganklasse/ Preferred Term	**N**	**Ereignisse (%)**	**N**	**Ereignisse (%)**
Endokrine Erkrankungen	74	2 (2,7)	71	0 (0,0)
Nebenniereninsuffizienz	74	2 (2,7)	71	0 (0,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	74	2 (2,7)	71	0 (0,0)
Arthralgie	74	1 (1,4)	71	0 (0,0)
Muskuläre Schwäche	74	1 (1,4)	71	0 (0,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	74	2 (2,7)	71	0 (0,0)
Pneumonitis	74	2 (2,7)	71	0 (0,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	74	0 (0,0)	71	1 (1,4)
Thrombozytopenie	74	0 (0,0)	71	1 (1,4)
Augenerkrankungen	74	1 (1,4)	71	0 (0,0)
Uveitis	74	1 (1,4)	71	0 (0,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	74	1 (1,4)	71	0 (0,0)
Pseudomonas-Infektion	74	1 (1,4)	71	0 (0,0)
Erkrankungen des Nervensystems	74	1 (1,4)	71	0 (0,0)
Intrakranielle Blutung	74	1 (1,4)	71	0 (0,0)
Subpopulation D2				
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	246	15 (6,1)	249	3 (1,2)
Diarrhoe	246	4 (1,6)	249	0 (0,0)
Abdominalschmerz	246	3 (1,2)	249	0 (0,0)
Stomatitis	246	2 (0,8)	249	1 (0,4)
Aphthöses Ulkus	246	1 (0,4)	249	0 (0,0)

Studie/ Datenschnitt	**Cabozantinib und Nivolumab**		**Sunitinib**	
Systemorganklasse/ Preferred Term	**N**	**Ereignisse (%)**	**N**	**Ereignisse (%)**
Mikroskopische Kolitis	246	1 (0,4)	249	0 (0,0)
Enteritis	246	1 (0,4)	249	0 (0,0)
Magenblutung	246	0 (0,0)	249	1 (0,4)
Gastrointestinalblutung	246	0 (0,0)	249	1 (0,4)
Darmperforation	246	1 (0,4)	249	0 (0,0)
Übelkeit	246	1 (0,4)	249	0 (0,0)
Pankreatitis	246	1 (0,4)	249	0 (0,0)
Pankreatitis akut	246	1 (0,4)	249	0 (0,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	246	8 (3,3)	249	10 (4,0)
Pneumonitis	246	6 (2,4)	249	0 (0,0)
Lungenembolie	246	2 (0,8)	249	1 (0,4)
Respiratorische Insuffizienz	246	0 (0,0)	249	3 (1,2)
Akute respiratorische Insuffizienz	246	0 (0,0)	249	1 (0,4)
Dyspnoe	246	0 (0,0)	249	1 (0,4)
Hämoptoe	246	0 (0,0)	249	1 (0,4)
Hypoxie	246	0 (0,0)	249	1 (0,4)
Pleuraerguss	246	0 (0,0)	249	1 (0,4)
Atemstörung	246	0 (0,0)	249	1 (0,4)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	246	6 (2,4)	249	9 (3,6)
Progression einer bösartigen Neubildung	246	6 (2,4)	249	7 (2,8)
Intrakranielle Tumorblutung	246	0 (0,0)	249	1 (0,4)

Studie/ Datenschnitt	**Cabozantinib und Nivolumab**		**Sunitinib**	
Systemorganklasse/ Preferred Term	**N**	**Ereignisse (%)**	**N**	**Ereignisse (%)**
Nierenkrebs	246	0 (0,0)	249	1 (0,4)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	246	7 (2,8)	249	8 (3,2)
Proteinurie	246	5 (2,0)	249	7 (2,8)
Akute Nierenschädigung	246	0 (0,0)	249	1 (0,4)
Immunvermittelte Nephritis	246	1 (0,4)	249	0 (0,0)
Nephrotisches Syndrom	246	1 (0,4)	249	0 (0,0)
Untersuchungen	246	10 (4,1)	249	4 (1,6)
Aspartataminotransferase erhöht	246	4 (1,6)	249	1 (0,4)
Alaninaminotransferase erhöht	246	3 (1,2)	249	1 (0,4)
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	246	3 (1,2)	249	1 (0,4)
Bilirubin im Blut erhöht	246	0 (0,0)	249	2 (0,8)
Lipase erhöht	246	2 (0,8)	249	0 (0,0)
Kreatinin im Blut erhöht	246	1 (0,4)	249	0 (0,0)
Laktatdehydrogenase im Blut erhöht	246	0 (0,0)	249	1 (0,4)
Lymphozytenzahl erniedrigt	246	0 (0,0)	249	1 (0,4)
Thrombozytenzahl erniedrigt	246	0 (0,0)	249	1 (0,4)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	246	9 (3,7)	249	4 (1,6)
Pneumonie	246	0 (0,0)	249	2 (0,8)
Harnwegsinfektion	246	1 (0,4)	249	1 (0,4)
Appendizitis mit Perforation	246	1 (0,4)	249	0 (0,0)
Bronchitis durch Pneumokokken	246	1 (0,4)	249	0 (0,0)
Zellulitis	246	1 (0,4)	249	0 (0,0)

Studie/ Datenschnitt	**Cabozantinib und Nivolumab**		**Sunitinib**	
Systemorganklasse/ Preferred Term	**N**	**Ereignisse (%)**	**N**	**Ereignisse (%)**
Infektion der unteren Atemwege	246	1 (0,4)	249	0 (0,0)
Atemwegsinfektion	246	0 (0,0)	249	1 (0,4)
Sepsis	246	1 (0,4)	249	0 (0,0)
Septischer Schock	246	1 (0,4)	249	0 (0,0)
Zahninfektion	246	1 (0,4)	249	0 (0,0)
Tuberkulose	246	1 (0,4)	249	0 (0,0)
Herzerkrankungen	246	5 (2,0)	249	5 (2,0)
Myokardinfarkt	246	2 (0,8)	249	1 (0,4)
Myokardiale Ischämie	246	0 (0,0)	249	2 (0,8)
Vorhofflattern	246	1 (0,4)	249	0 (0,0)
Herzstillstand	246	1 (0,4)	249	0 (0,0)
Herzinsuffizienz	246	0 (0,0)	249	1 (0,4)
Herzinsuffizienz akut	246	0 (0,0)	249	1 (0,4)
Herz- und Atemstillstand	246	1 (0,4)	249	0 (0,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	246	4 (1,6)	249	4 (1,6)
Asthenie	246	2 (0,8)	249	0 (0,0)
Ermüdung	246	1 (0,4)	249	1 (0,4)
Tod	246	0 (0,0)	249	1 (0,4)
Schleimhautentzündung	246	0 (0,0)	249	1 (0,4)
Nekrose	246	1 (0,4)	249	0 (0,0)
Fieber	246	0 (0,0)	249	1 (0,4)

Studie/ Datenschnitt	**Cabozantinib und Nivolumab**		**Sunitinib**	
Systemorganklasse/ Preferred Term	**N**	**Ereignisse (%)**	**N**	**Ereignisse (%)**
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	246	6 (2,4)	249	2 (0,8)
Hautulkus	246	2 (0,8)	249	1 (0,4)
Palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom	246	1 (0,4)	249	1 (0,4)
Dermatitis	246	1 (0,4)	249	0 (0,0)
Psoriasis	246	1 (0,4)	249	0 (0,0)
Ausschlag makulo-papulös	246	1 (0,4)	249	0 (0,0)
Leber- und Gallenerkrankungen	246	5 (2,0)	249	2 (0,8)
Autoimmune Hepatitis	246	2 (0,8)	249	0 (0,0)
Arzneimittelbedingter Leberschaden	246	0 (0,0)	249	1 (0,4)
Leberzirrhose	246	0 (0,0)	249	1 (0,4)
Leberfunktion anomal	246	1 (0,4)	249	0 (0,0)
Hepatitis	246	1 (0,4)	249	0 (0,0)
Lebertoxizität	246	1 (0,4)	249	0 (0,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	246	1 (0,4)	249	5 (2,0)
Anämie	246	0 (0,0)	249	4 (1,6)
Thrombozytopenie	246	1 (0,4)	249	1 (0,4)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	246	5 (2,0)	249	0 (0,0)
Arthralgie	246	1 (0,4)	249	0 (0,0)
Knochenschmerzen	246	1 (0,4)	249	0 (0,0)
Muskuläre Schwäche	246	1 (0,4)	249	0 (0,0)
Osteonekrose des Kiefers	246	1 (0,4)	249	0 (0,0)

Studie/ Datenschnitt	**Cabozantinib und Nivolumab**		**Sunitinib**	
Systemorganklasse/ Preferred Term	**N**	**Ereignisse (%)**	**N**	**Ereignisse (%)**
Pathologische Fraktur	246	1 (0,4)	249	0 (0,0)
Erkrankungen des Nervensystems	246	4 (1,6)	249	0 (0,0)
Ataxie	246	1 (0,4)	249	0 (0,0)
Guillain-Barré-Syndrom	246	1 (0,4)	249	0 (0,0)
Ischämischer Schlaganfall	246	1 (0,4)	249	0 (0,0)
Periphere Neuropathie	246	1 (0,4)	249	0 (0,0)
Ischialgie	246	1 (0,4)	249	0 (0,0)
Endokrine Erkrankungen	246	2 (0,8)	249	0 (0,0)
Nebenniereninsuffizienz	246	1 (0,4)	249	0 (0,0)
Schilddrüsenunterfunktion	246	1 (0,4)	249	0 (0,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	246	0 (0,0)	249	2 (0,8)
Hyponatriämie	246	0 (0,0)	249	2 (0,8)
Gefässerkrankungen	246	2 (0,8)	249	0 (0,0)
Varizenblutung	246	1 (0,4)	249	0 (0,0)
Periphere Ischämie	246	1 (0,4)	249	0 (0,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	246	1 (0,4)	249	0 (0,0)
Verletzung durch Bestrahlung	246	1 (0,4)	249	0 (0,0)
Psychiatrische Erkrankungen	246	1 (0,4)	249	0 (0,0)
Verwirrtheitszustand	246	1 (0,4)	249	0 (0,0)

Studie/ Datenschnitt	**Cabozantinib und Nivolumab**		**Sunitinib**	
Systemorganklasse/ Preferred Term	**N**	**Ereignisse (%)**	**N**	**Ereignisse (%)**
Nachbeobachtungsperiode: 100 Tage				
Gesamtpopulation				
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	320	21 (6,6)	320	4 (1,3)
Diarrhoe	320	7 (2,2)	320	0 (0,0)
Abdominalschmerz	320	3 (0,9)	320	1 (0,3)
Stomatitis	320	3 (0,9)	320	1 (0,3)
Aphthöses Ulkus	320	1 (0,3)	320	0 (0,0)
Mikroskopische Kolitis	320	1 (0,3)	320	0 (0,0)
Enteritis	320	1 (0,3)	320	0 (0,0)
Magenblutung	320	0 (0,0)	320	1 (0,3)
Gastrointestinalblutung	320	0 (0,0)	320	1 (0,3)
Gastrointestinale Toxizität	320	1 (0,3)	320	0 (0,0)
Darmperforation	320	1 (0,3)	320	0 (0,0)
Übelkeit	320	1 (0,3)	320	0 (0,0)
Pankreatitis	320	1 (0,3)	320	0 (0,0)
Pankreatitis akut	320	1 (0,3)	320	0 (0,0)
Dünndarmperforation	320	1 (0,3)	320	0 (0,0)
Blutung im oberen gastrointestinalen Bereich	320	1 (0,3)	320	0 (0,0)
Untersuchungen	320	15 (4,7)	320	7 (2,2)
Alaninaminotransferase erhöht	320	5 (1,6)	320	2 (0,6)
Aspartataminotransferase erhöht	320	5 (1,6)	320	2 (0,6)
Bilirubin im Blut erhöht	320	2 (0,6)	320	2 (0,6)

Studie/ Datenschnitt	**Cabozantinib und Nivolumab**		**Sunitinib**	
Systemorganklasse/ Preferred Term	**N**	**Ereignisse (%)**	**N**	**Ereignisse (%)**
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	320	3 (0,9)	320	1 (0,3)
Lipase erhöht	320	3 (0,9)	320	1 (0,3)
Transaminasen erhöht	320	2 (0,6)	320	1 (0,3)
Amylase erhöht	320	0 (0,0)	320	1 (0,3)
Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	320	1 (0,3)	320	0 (0,0)
Kreatinin im Blut erhöht	320	1 (0,3)	320	0 (0,0)
Laktatdehydrogenase im Blut erhöht	320	0 (0,0)	320	1 (0,3)
Lymphozytenzahl erniedrigt	320	0 (0,0)	320	1 (0,3)
Thrombozytenzahl erniedrigt	320	0 (0,0)	320	1 (0,3)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	320	10 (3,1)	320	10 (3,1)
Proteinurie	320	7 (2,2)	320	9 (2,8)
Nephrotisches Syndrom	320	2 (0,6)	320	0 (0,0)
Akute Nierenschädigung	320	0 (0,0)	320	1 (0,3)
Immunvermittelte Nephritis	320	1 (0,3)	320	0 (0,0)
Nierenversagen	320	1 (0,3)	320	0 (0,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	320	10 (3,1)	320	10 (3,1)
Pneumonitis	320	8 (2,5)	320	0 (0,0)
Lungenembolie	320	2 (0,6)	320	1 (0,3)
Respiratorische Insuffizienz	320	0 (0,0)	320	3 (0,9)
Akute respiratorische Insuffizienz	320	0 (0,0)	320	1 (0,3)
Dyspnoe	320	0 (0,0)	320	1 (0,3)

Studie/ Datenschnitt	**Cabozantinib und Nivolumab**		**Sunitinib**	
Systemorganklasse/ Preferred Term	**N**	**Ereignisse (%)**	**N**	**Ereignisse (%)**
Hämoptoe	320	0 (0,0)	320	1 (0,3)
Hypoxie	320	0 (0,0)	320	1 (0,3)
Pleuraerguss	320	0 (0,0)	320	1 (0,3)
Atemstörung	320	0 (0,0)	320	1 (0,3)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	320	7 (2,2)	320	12 (3,8)
Progression einer bösartigen Neubildung	320	7 (2,2)	320	8 (2,5)
Metastasen im Zentralnervensystem	320	0 (0,0)	320	2 (0,6)
Intrakranielle Tumorblutung	320	0 (0,0)	320	1 (0,3)
Nierenkrebs	320	0 (0,0)	320	1 (0,3)
Herzerkrankungen	320	8 (2,5)	320	6 (1,9)
Myokardinfarkt	320	2 (0,6)	320	1 (0,3)
Herz- und Atemstillstand	320	1 (0,3)	320	1 (0,3)
Myokardiale Ischämie	320	0 (0,0)	320	2 (0,6)
Vorhofflattern	320	1 (0,3)	320	0 (0,0)
Atrioventrikulärer Block komplett	320	1 (0,3)	320	0 (0,0)
Herzstillstand	320	1 (0,3)	320	0 (0,0)
Herzinsuffizienz	320	0 (0,0)	320	1 (0,3)
Herzinsuffizienz akut	320	0 (0,0)	320	1 (0,3)
Stauungsinsuffizienz	320	1 (0,3)	320	0 (0,0)
Myokarditis	320	1 (0,3)	320	0 (0,0)

Studie/ Datenschnitt	**Cabozantinib und Nivolumab**		**Sunitinib**	
Systemorganklasse/ Preferred Term	**N**	**Ereignisse (%)**	**N**	**Ereignisse (%)**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	320	10 (3,1)	320	4 (1,3)
Pneumonie	320	0 (0,0)	320	2 (0,6)
Harnwegsinfektion	320	1 (0,3)	320	1 (0,3)
Appendizitis mit Perforation	320	1 (0,3)	320	0 (0,0)
Bronchitis durch Pneumokokken	320	1 (0,3)	320	0 (0,0)
Zellulitis	320	1 (0,3)	320	0 (0,0)
Infektion der unteren Atemwege	320	1 (0,3)	320	0 (0,0)
Pseudomonas-Infektion	320	1 (0,3)	320	0 (0,0)
Atemwegsinfektion	320	0 (0,0)	320	1 (0,3)
Sepsis	320	1 (0,3)	320	0 (0,0)
Septischer Schock	320	1 (0,3)	320	0 (0,0)
Zahninfektion	320	1 (0,3)	320	0 (0,0)
Tuberkulose	320	1 (0,3)	320	0 (0,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	320	7 (2,2)	320	5 (1,6)
Asthenie	320	3 (0,9)	320	0 (0,0)
Ermüdung	320	2 (0,6)	320	1 (0,3)
Schleimhautentzündung	320	0 (0,0)	320	2 (0,6)
Fieber	320	1 (0,3)	320	1 (0,3)
Tod	320	0 (0,0)	320	1 (0,3)
Nekrose	320	1 (0,3)	320	0 (0,0)

Studie/ Datenschnitt	**Cabozantinib und Nivolumab**		**Sunitinib**	
Systemorganklasse/ Preferred Term	**N**	**Ereignisse (%)**	**N**	**Ereignisse (%)**
Leber- und Gallenerkrankungen	320	8 (2,5)	320	4 (1,3)
Lebertoxizität	320	2 (0,6)	320	2 (0,6)
Autoimmune Hepatitis	320	3 (0,9)	320	0 (0,0)
Leberfunktion anomal	320	2 (0,6)	320	0 (0,0)
Arzneimittelbedingter Leberschaden	320	0 (0,0)	320	1 (0,3)
Leberzirrhose	320	0 (0,0)	320	1 (0,3)
Leberversagen	320	1 (0,3)	320	0 (0,0)
Hepatitis	320	1 (0,3)	320	0 (0,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	320	9 (2,8)	320	3 (0,9)
Palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom	320	3 (0,9)	320	2 (0,6)
Hautulkus	320	2 (0,6)	320	1 (0,3)
Dermatitis	320	1 (0,3)	320	0 (0,0)
Psoriasis	320	1 (0,3)	320	0 (0,0)
Ausschlag makulo-papulös	320	1 (0,3)	320	0 (0,0)
Ausschlag papulös	320	1 (0,3)	320	0 (0,0)
Exfoliation der Haut	320	1 (0,3)	320	0 (0,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	320	1 (0,3)	320	6 (1,9)
Anämie	320	0 (0,0)	320	4 (1,3)
Thrombozytopenie	320	1 (0,3)	320	2 (0,6)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	320	7 (2,2)	320	0 (0,0)
Arthralgie	320	2 (0,6)	320	0 (0,0)

Studie/ Datenschnitt	**Cabozantinib und Nivolumab**		**Sunitinib**	
Systemorganklasse/ Preferred Term	**N**	**Ereignisse (%)**	**N**	**Ereignisse (%)**
Muskuläre Schwäche	320	2 (0,6)	320	0 (0,0)
Knochenschmerzen	320	1 (0,3)	320	0 (0,0)
Osteonekrose des Kiefers	320	1 (0,3)	320	0 (0,0)
Pathologische Fraktur	320	1 (0,3)	320	0 (0,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	320	2 (0,6)	320	4 (1,3)
Hyponatriämie	320	1 (0,3)	320	3 (0,9)
Appetit vermindert	320	1 (0,3)	320	0 (0,0)
Dehydratation	320	0 (0,0)	320	1 (0,3)
Erkrankungen des Nervensystems	320	5 (1,6)	320	0 (0,0)
Ataxie	320	1 (0,3)	320	0 (0,0)
Guillain-Barré-Syndrom	320	1 (0,3)	320	0 (0,0)
Intrakranielle Blutung	320	1 (0,3)	320	0 (0,0)
Ischämischer Schlaganfall	320	1 (0,3)	320	0 (0,0)
Periphere Neuropathie	320	1 (0,3)	320	0 (0,0)
Ischialgie	320	1 (0,3)	320	0 (0,0)
Endokrine Erkrankungen	320	4 (1,3)	320	0 (0,0)
Nebenniereninsuffizienz	320	3 (0,9)	320	0 (0,0)
Schilddrüsenunterfunktion	320	1 (0,3)	320	0 (0,0)
Gefässerkrankungen	320	2 (0,6)	320	0 (0,0)
Varizenblutung	320	1 (0,3)	320	0 (0,0)
Periphere Ischämie	320	1 (0,3)	320	0 (0,0)

Studie/ Datenschnitt	**Cabozantinib und Nivolumab**		**Sunitinib**	
Systemorganklasse/ Preferred Term	**N**	**Ereignisse (%)**	**N**	**Ereignisse (%)**
Augenerkrankungen	320	1 (0,3)	320	0 (0,0)
Uveitis	320	1 (0,3)	320	0 (0,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	320	1 (0,3)	320	0 (0,0)
Verletzung durch Bestrahlung	320	1 (0,3)	320	0 (0,0)
Psychiatrische Erkrankungen	320	1 (0,3)	320	0 (0,0)
Verwirrtheitszustand	320	1 (0,3)	320	0 (0,0)
Subpopulation D1				
Untersuchungen	74	5 (6,8)	71	3 (4,2)
Alaninaminotransferase erhöht	74	2 (2,7)	71	1 (1,4)
Transaminasen erhöht	74	2 (2,7)	71	1 (1,4)
Aspartataminotransferase erhöht	74	1 (1,4)	71	1 (1,4)
Bilirubin im Blut erhöht	74	2 (2,7)	71	0 (0,0)
Lipase erhöht	74	1 (1,4)	71	1 (1,4)
Amylase erhöht	74	0 (0,0)	71	1 (1,4)
Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	74	1 (1,4)	71	0 (0,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	74	6 (8,1)	71	0 (0,0)
Diarrhoe	74	3 (4,1)	71	0 (0,0)
Gastrointestinale Toxizität	74	1 (1,4)	71	0 (0,0)
Dünndarmperforation	74	1 (1,4)	71	0 (0,0)
Stomatitis	74	1 (1,4)	71	0 (0,0)
Blutung im oberen gastrointestinalen Bereich	74	1 (1,4)	71	0 (0,0)

Studie/ Datenschnitt	**Cabozantinib und Nivolumab**		**Sunitinib**	
Systemorganklasse/ Preferred Term	**N**	**Ereignisse (%)**	**N**	**Ereignisse (%)**
Herzerkrankungen	74	3 (4,1)	71	1 (1,4)
Atrioventrikulärer Block komplett	74	1 (1,4)	71	0 (0,0)
Stauungsinsuffizienz	74	1 (1,4)	71	0 (0,0)
Herz- und Atemstillstand	74	0 (0,0)	71	1 (1,4)
Myokarditis	74	1 (1,4)	71	0 (0,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	74	3 (4,1)	71	1 (1,4)
Proteinurie	74	2 (2,7)	71	1 (1,4)
Nierenversagen	74	1 (1,4)	71	0 (0,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	74	3 (4,1)	71	1 (1,4)
Palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom	74	2 (2,7)	71	1 (1,4)
Ausschlag papulös	74	1 (1,4)	71	0 (0,0)
Exfoliation der Haut	74	1 (1,4)	71	0 (0,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	74	2 (2,7)	71	1 (1,4)
Ermüdung	74	1 (1,4)	71	0 (0,0)
Schleimhautentzündung	74	0 (0,0)	71	1 (1,4)
Fieber	74	1 (1,4)	71	0 (0,0)
Leber- und Gallenerkrankungen	74	2 (2,7)	71	1 (1,4)
Lebertoxizität	74	1 (1,4)	71	1 (1,4)
Leberversagen	74	1 (1,4)	71	0 (0,0)
Leberfunktion anomal	74	1 (1,4)	71	0 (0,0)

Studie/ Datenschnitt	**Cabozantinib und Nivolumab**		**Sunitinib**	
Systemorganklasse/ Preferred Term	**N**	**Ereignisse (%)**	**N**	**Ereignisse (%)**
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	74	1 (1,4)	71	2 (2,8)
Hyponatriämie	74	1 (1,4)	71	1 (1,4)
Dehydratation	74	0 (0,0)	71	1 (1,4)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	74	0 (0,0)	71	3 (4,2)
Metastasen im Zentralnervensystem	74	0 (0,0)	71	2 (2,8)
Progression einer bösartigen Neubildung	74	0 (0,0)	71	1 (1,4)
Endokrine Erkrankungen	74	2 (2,7)	71	0 (0,0)
Nebenniereninsuffizienz	74	2 (2,7)	71	0 (0,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	74	2 (2,7)	71	0 (0,0)
Arthralgie	74	1 (1,4)	71	0 (0,0)
Muskuläre Schwäche	74	1 (1,4)	71	0 (0,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	74	2 (2,7)	71	0 (0,0)
Pneumonitis	74	2 (2,7)	71	0 (0,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	74	0 (0,0)	71	1 (1,4)
Thrombozytopenie	74	0 (0,0)	71	1 (1,4)
Augenerkrankungen	74	1 (1,4)	71	0 (0,0)
Uveitis	74	1 (1,4)	71	0 (0,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	74	1 (1,4)	71	0 (0,0)
Pseudomonas-Infektion	74	1 (1,4)	71	0 (0,0)

Studie/ Datenschnitt	**Cabozantinib und Nivolumab**		**Sunitinib**	
Systemorganklasse/ Preferred Term	**N**	**Ereignisse (%)**	**N**	**Ereignisse (%)**
Erkrankungen des Nervensystems	74	1 (1,4)	71	0 (0,0)
Intrakranielle Blutung	74	1 (1,4)	71	0 (0,0)
Subpopulation D2				
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	246	15 (6,1)	249	4 (1,6)
Abdominalschmerz	246	3 (1,2)	249	1 (0,4)
Diarrhoe	246	4 (1,6)	249	0 (0,0)
Stomatitis	246	2 (0,8)	249	1 (0,4)
Aphthöses Ulkus	246	1 (0,4)	249	0 (0,0)
Mikroskopische Kolitis	246	1 (0,4)	249	0 (0,0)
Enteritis	246	1 (0,4)	249	0 (0,0)
Magenblutung	246	0 (0,0)	249	1 (0,4)
Gastrointestinalblutung	246	0 (0,0)	249	1 (0,4)
Darmperforation	246	1 (0,4)	249	0 (0,0)
Übelkeit	246	1 (0,4)	249	0 (0,0)
Pankreatitis	246	1 (0,4)	249	0 (0,0)
Pankreatitis akut	246	1 (0,4)	249	0 (0,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	246	8 (3,3)	249	10 (4,0)
Pneumonitis	246	6 (2,4)	249	0 (0,0)
Lungenembolie	246	2 (0,8)	249	1 (0,4)
Respiratorische Insuffizienz	246	0 (0,0)	249	3 (1,2)
Akute respiratorische Insuffizienz	246	0 (0,0)	249	1 (0,4)

Studie/ Datenschnitt	**Cabozantinib und Nivolumab**		**Sunitinib**	
Systemorganklasse/ Preferred Term	**N**	**Ereignisse (%)**	**N**	**Ereignisse (%)**
Dyspnoe	246	0 (0,0)	249	1 (0,4)
Hämoptoe	246	0 (0,0)	249	1 (0,4)
Hypoxie	246	0 (0,0)	249	1 (0,4)
Pleuraerguss	246	0 (0,0)	249	1 (0,4)
Atemstörung	246	0 (0,0)	249	1 (0,4)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	246	7 (2,8)	249	9 (3,6)
Progression einer bösartigen Neubildung	246	7 (2,8)	249	7 (2,8)
Intrakranielle Tumorblutung	246	0 (0,0)	249	1 (0,4)
Nierenkrebs	246	0 (0,0)	249	1 (0,4)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	246	7 (2,8)	249	9 (3,6)
Proteinurie	246	5 (2,0)	249	8 (3,2)
Nephrotisches Syndrom	246	2 (0,8)	249	0 (0,0)
Akute Nierenschädigung	246	0 (0,0)	249	1 (0,4)
Immunvermittelte Nephritis	246	1 (0,4)	249	0 (0,0)
Untersuchungen	246	10 (4,1)	249	4 (1,6)
Aspartataminotransferase erhöht	246	4 (1,6)	249	1 (0,4)
Alaninaminotransferase erhöht	246	3 (1,2)	249	1 (0,4)
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	246	3 (1,2)	249	1 (0,4)
Bilirubin im Blut erhöht	246	0 (0,0)	249	2 (0,8)
Lipase erhöht	246	2 (0,8)	249	0 (0,0)
Kreatinin im Blut erhöht	246	1 (0,4)	249	0 (0,0)

Studie/ Datenschnitt	**Cabozantinib und Nivolumab**		**Sunitinib**	
Systemorganklasse/ Preferred Term	**N**	**Ereignisse (%)**	**N**	**Ereignisse (%)**
Laktatdehydrogenase im Blut erhöht	246	0 (0,0)	249	1 (0,4)
Lymphozytenzahl erniedrigt	246	0 (0,0)	249	1 (0,4)
Thrombozytenzahl erniedrigt	246	0 (0,0)	249	1 (0,4)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	246	9 (3,7)	249	4 (1,6)
Pneumonie	246	0 (0,0)	249	2 (0,8)
Harnwegsinfektion	246	1 (0,4)	249	1 (0,4)
Appendizitis mit Perforation	246	1 (0,4)	249	0 (0,0)
Bronchitis durch Pneumokokken	246	1 (0,4)	249	0 (0,0)
Zellulitis	246	1 (0,4)	249	0 (0,0)
Infektion der unteren Atemwege	246	1 (0,4)	249	0 (0,0)
Atemwegsinfektion	246	0 (0,0)	249	1 (0,4)
Sepsis	246	1 (0,4)	249	0 (0,0)
Septischer Schock	246	1 (0,4)	249	0 (0,0)
Zahninfektion	246	1 (0,4)	249	0 (0,0)
Tuberkulose	246	1 (0,4)	249	0 (0,0)
Herzerkrankungen	246	5 (2,0)	249	5 (2,0)
Myokardinfarkt	246	2 (0,8)	249	1 (0,4)
Myokardiale Ischämie	246	0 (0,0)	249	2 (0,8)
Vorhofflattern	246	1 (0,4)	249	0 (0,0)
Herzstillstand	246	1 (0,4)	249	0 (0,0)
Herzinsuffizienz	246	0 (0,0)	249	1 (0,4)
Herzinsuffizienz akut	246	0 (0,0)	249	1 (0,4)

Studie/ Datenschnitt	**Cabozantinib und Nivolumab**		**Sunitinib**	
Systemorganklasse/ Preferred Term	**N**	**Ereignisse (%)**	**N**	**Ereignisse (%)**
Herz- und Atemstillstand	246	1 (0,4)	249	0 (0,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	246	5 (2,0)	249	4 (1,6)
Asthenie	246	3 (1,2)	249	0 (0,0)
Ermüdung	246	1 (0,4)	249	1 (0,4)
Tod	246	0 (0,0)	249	1 (0,4)
Schleimhautentzündung	246	0 (0,0)	249	1 (0,4)
Nekrose	246	1 (0,4)	249	0 (0,0)
Fieber	246	0 (0,0)	249	1 (0,4)
Leber- und Gallenerkrankungen	246	6 (2,4)	249	3 (1,2)
Autoimmune Hepatitis	246	3 (1,2)	249	0 (0,0)
Lebertoxizität	246	1 (0,4)	249	1 (0,4)
Arzneimittelbedingter Leberschaden	246	0 (0,0)	249	1 (0,4)
Leberzirrhose	246	0 (0,0)	249	1 (0,4)
Leberfunktion anomal	246	1 (0,4)	249	0 (0,0)
Hepatitis	246	1 (0,4)	249	0 (0,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	246	6 (2,4)	249	2 (0,8)
Hautulkus	246	2 (0,8)	249	1 (0,4)
Palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom	246	1 (0,4)	249	1 (0,4)
Dermatitis	246	1 (0,4)	249	0 (0,0)
Psoriasis	246	1 (0,4)	249	0 (0,0)
Ausschlag makulo-papulös	246	1 (0,4)	249	0 (0,0)

Studie/ Datenschnitt	**Cabozantinib und Nivolumab**		**Sunitinib**	
Systemorganklasse/ Preferred Term	**N**	**Ereignisse (%)**	**N**	**Ereignisse (%)**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	246	1 (0,4)	249	5 (2,0)
Anämie	246	0 (0,0)	249	4 (1,6)
Thrombozytopenie	246	1 (0,4)	249	1 (0,4)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	246	5 (2,0)	249	0 (0,0)
Arthralgie	246	1 (0,4)	249	0 (0,0)
Knochenschmerzen	246	1 (0,4)	249	0 (0,0)
Muskuläre Schwäche	246	1 (0,4)	249	0 (0,0)
Osteonekrose des Kiefers	246	1 (0,4)	249	0 (0,0)
Pathologische Fraktur	246	1 (0,4)	249	0 (0,0)
Erkrankungen des Nervensystems	246	4 (1,6)	249	0 (0,0)
Ataxie	246	1 (0,4)	249	0 (0,0)
Guillain-Barré-Syndrom	246	1 (0,4)	249	0 (0,0)
Ischämischer Schlaganfall	246	1 (0,4)	249	0 (0,0)
Periphere Neuropathie	246	1 (0,4)	249	0 (0,0)
Ischialgie	246	1 (0,4)	249	0 (0,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	246	1 (0,4)	249	2 (0,8)
Hyponatriämie	246	0 (0,0)	249	2 (0,8)
Appetit vermindert	246	1 (0,4)	249	0 (0,0)
Endokrine Erkrankungen	246	2 (0,8)	249	0 (0,0)
Nebenniereninsuffizienz	246	1 (0,4)	249	0 (0,0)
Schilddrüsenunterfunktion	246	1 (0,4)	249	0 (0,0)

Studie/ Datenschnitt	**Cabozantinib und Nivolumab**		**Sunitinib**	
Systemorganklasse/ Preferred Term	**N**	**Ereignisse (%)**	**N**	**Ereignisse (%)**
Gefässerkrankungen	246	2 (0,8)	249	0 (0,0)
Varizenblutung	246	1 (0,4)	249	0 (0,0)
Periphere Ischämie	246	1 (0,4)	249	0 (0,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	246	1 (0,4)	249	0 (0,0)
Verletzung durch Bestrahlung	246	1 (0,4)	249	0 (0,0)
Psychiatrische Erkrankungen	246	1 (0,4)	249	0 (0,0)
Verwirrtheitszustand	246	1 (0,4)	249	0 (0,0)
Abkürzungen: N: Anzahl; PT: Preferred term; SOC: Systemorganklasse.				

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

In die Bewertung wurde nur die Studie CheckMate 9ER eingeschlossen. Daher wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

In der Studie waren vorwiegend weiße Patienten eingeschlossen und der Anteil der Patienten mit günstigem Risiko nach IMDC war auf etwa 25 % beschränkt, um die typische Häufigkeit dieser Gruppe bei metastasiertem RCC abzubilden. Damit stimmt die Studienpopulation mit der Patientenpopulation im klinischen Versorgungsalltag überein, wodurch eine Übertragbarkeit der Ergebnisse aus der Studie CheckMate 9ER auf den deutschen Versorgungskontext gegeben ist.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3. [16]

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.

[16] unbesetzt

- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.

- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.

- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.

- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-49 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen (1)

Endpunkt Studie	**Alter**			**Geographische Region**	**Ethnische Zugehörigkeit**	**Ethnizität**	**Geschlecht**	**KPS**	**IMDC-Risikoprofil zu Studienbeginn**		**Zeit von der Erstdiagnose bis zur Randomisierung**	**LDH**	**Hämoglobin**
	Kategorie 1	**Kategorie 2**	**Kategorie 3**						**IRT**	**CRF**			
Gesamtpopulation													
Gesamtüberleben													
CheckMate 9ER	●	●	● (n.d.)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Progressionsfreies Überleben													
CheckMate 9ER	●	●	● (n.d.)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
EQ-5D-3L Index													
CheckMate 9ER	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
EQ-5D VAS													
CheckMate 9ER	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
FKSI-19													
CheckMate 9ER	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
FKSI-DRS													
CheckMate 9ER	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Verträglichkeit													
CheckMate 9ER	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

Endpunkt Studie	**Alter**			**Geographische Region**	**Ethnische Zugehörigkeit**	**Ethnizität**	**Geschlecht**	**KPS**	**IMDC-Risikoprofil zu Studienbeginn**		**Zeit von der Erstdiagnose bis zur Randomisierung**	**LDH**	**Hämoglobin**
	Kategorie 1	**Kategorie 2**	**Kategorie 3**						**IRT**	**CRF**			
Subpopulation D1													
Gesamtüberleben													
CheckMate 9ER	○	○	n.d.	○	○	○	○	n.d.	n.d.	n.d.	○	n.d.	n.d.
Progressionsfreies Überleben													
CheckMate 9ER	○	○	n.d.	○	○	○	○	n.d.	n.d.	n.d.	○	n.d.	n.d.
EQ-5D-3L Index													
CheckMate 9ER	○	○	n.d.	○	○	○	○	n.d.	n.d.	n.d.	○	n.d.	n.d.
EQ-5D VAS													
CheckMate 9ER	○	○	n.d.	○	○	○	○	n.d.	n.d.	n.d.	○	n.d.	n.d.
FKSI-19													
CheckMate 9ER	○	○	n.d.	○	○	○	○	n.d.	n.d.	n.d.	○	n.d.	n.d.
FKSI-DRS													
CheckMate 9ER	○	○	n.d.	○	○	○	○	n.d.	n.d.	n.d.	○	n.d.	n.d.
Verträglichkeit													
CheckMate 9ER	○	○	n.d.	○	○	○	○	n.d.	n.d.	n.d.	○	n.d.	n.d.
Subpopulation D2													
Gesamtüberleben													
CheckMate 9ER	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Progressionsfreies Überleben													
CheckMate 9ER	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

Endpunkt Studie	**Alter**			**Geographische Region**	**Ethnische Zugehörigkeit**	**Ethnizität**	**Geschlecht**	**KPS**	**IMDC-Risikoprofil zu Studienbeginn**		**Zeit von der Erstdiagnose bis zur Randomisierung**	**LDH**	**Hämoglobin**
	Kategorie 1	**Kategorie 2**	**Kategorie 3**						**IRT**	**CRF**			
EQ-5D-3L Index													
CheckMate 9ER	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
EQ-5D VAS													
CheckMate 9ER	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
FKSI-19													
CheckMate 9ER	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
FKSI-DRS													
CheckMate 9ER	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Verträglichkeit													
CheckMate 9ER	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.

Abkürzungen: CRF: Case Report Form; EQ-5D-3L: European Quality of Life 5 Dimensions-3 level questionnaire; EQ-5D VAS: European Quality of Life 5 Dimensions Visual Analogue Scale; FKSI: Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index; FKSI-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index-Disease-Related Symptom Subscale; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; IRT: Interactive Response Technology; KPS: Karnofsky Performance Status; LDH: L-Lactatdehydrogenase.

Tabelle 4-50 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen (2)

Endpunkt Studie	**Korrigiertes Kalzium**	**Absolute Neutrophilenzahl**	**Thrombozytenzahl**	**Alkalische Phosphatase**	**Vorausgegangene Nephrektomie**	**Vorausgegangene Strahlentherapie**	**PD-L1+ Status**			**Sarkomatoide Merkmale**	**Stadium bei Erstdiagnose**	**Knochenmetastasen**
							Grenzwert 1 %	**Grenzwert 5 %**	**Grenzwert 10 %**			
Gesamtpopulation												
Gesamtüberleben												
CheckMate 9ER	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Progressionsfreies Überleben												
CheckMate 9ER	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
EQ-5D-3L Index												
CheckMate 9ER	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
EQ-5D VAS												
CheckMate 9ER	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
FKSI-19												
CheckMate 9ER	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
FKSI-DRS												
CheckMate 9ER	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Verträglichkeit												
CheckMate 9ER	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Subpopulation D1												
Gesamtüberleben												
CheckMate 9ER	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	○	○	○	n.d.	n.d.	n.d.	○	n.d.
Progressionsfreies Überleben												
CheckMate 9ER	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	○	○	○	n.d.	n.d.	n.d.	○	n.d.

Endpunkt Studie	**Korrigiertes Kalzium**	**Absolute Neutrophilenzahl**	**Thrombozytenzahl**	**Alkalische Phosphatase**	**Vorausgegangene Nephrektomie**	**Vorausgegangene Strahlentherapie**	**PD-L1+ Status**			**Sarkomatoide Merkmale**	**Stadium bei Erstdiagnose**	**Knochenmetastasen**
							Grenzwert 1 %	**Grenzwert 5 %**	**Grenzwert 10 %**			
EQ-5D-3L Index												
CheckMate 9ER	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	○	○	○	n.d.	n.d.	n.d.	○	n.d.
EQ-5D VAS												
CheckMate 9ER	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	○	○	○	n.d.	n.d.	n.d.	○	n.d.
FKSI-19												
CheckMate 9ER	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	○	○	○	n.d.	n.d.	n.d.	○	n.d.
FKSI-DRS												
CheckMate 9ER	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	○	○	○	n.d.	n.d.	n.d.	○	n.d.
Verträglichkeit												
CheckMate 9ER	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	○	○	○	n.d.	n.d.	n.d.	○	n.d.
Subpopulation D2												
Gesamtüberleben												
CheckMate 9ER	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Progressionsfreies Überleben												
CheckMate 9ER	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
EQ-5D-3L Index												
CheckMate 9ER	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
EQ-5D VAS												
CheckMate 9ER	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
FKSI-19												
CheckMate 9ER	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

Endpunkt Studie	Korrigiertes Kalzium	Absolute Neutrophilenzahl	Thrombozytenzahl	Alkalische Phosphatase	Vorausgegangene Nephrektomie	Vorausgegangene Strahlentherapie	PD-L1+ Status			Sarkomatoide Merkmale	Stadium bei Erstdiagnose	Knochenmetastasen
							Grenzwert 1 %	Grenzwert 5 %	Grenzwert 10 %			
FKSI-DRS												
CheckMate 9ER	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Verträglichkeit												
CheckMate 9ER	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.

Abkürzungen: EQ-5D-3L: European Quality of Life 5 Dimensions-3 level questionnaire; EQ-5D VAS: European Quality of Life 5 Dimensions Visual Analogue Scale; FKSI: Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index; FKSI-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index-Disease-Related Symptom Subscale; PD-L1: Programmed death-ligand 1.

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-51 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante (p < 0,05) Interaktionsterme.

Tabelle 4-51: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für CheckMate 9ER (1)

Endpunkt Studie	Alter		Geographische Region	Ethnische Zugehörigkeit	Ethnizität	Geschlecht	KPS	IMDC-Risikoprofil zu Studienbeginn		Zeit von der Erstdiagnose bis zur Randomisierung	LDH	Hämoglobin
	Kategorie 1	Kategorie 2						IRT	CRF			
Gesamtpopulation												
Datenschnitt vom 10.09.2020												
Gesamtüberleben												
CheckMate 9ER	**0,0079**	**0,0259**	0,7863	0,5533	**0,0118**	0,5144	0,1272	0,1191	0,1875	0,9260	**0,0233**	0,4396

Endpunkt Studie	**Alter**		**Geographische Region**	**Ethnische Zugehörigkeit**	**Ethnizität**	**Geschlecht**	**KPS**	**IMDC-Risikoprofil zu Studienbeginn**		**Zeit von der Erstdiagnose bis zur Randomisierung**	**LDH**	**Hämoglobin**
	Kategorie 1	**Kategorie 2**						**IRT**	**CRF**			
Progressionsfreies Überleben												
CheckMate 9ER	**0,0495**	0,1262	0,8464	0,0876	0,0909	0,7632	0,8582	**0,0435**	0,0445	0,4486	0,0755	0,6266
EQ-5D-3L Index												
CheckMate 9ER	**0,0358**	0,0864	0,1765	0,0645	0,3816	0,9703	**0,0388**	0,1128	0,1784	0,6190	n.b.	0,4987
EQ-5D VAS												
CheckMate 9ER	0,5630	0,4891	0,8796	0,2314	0,1031	0,6628	0,1464	0,1158	0,3624	0,6393	0,1880	0,1055
FKSI-19												
CheckMate 9ER	0,0714	0,0609	0,8452	0,2502	n.b.	n.b.	0,1004	0,0962	0,0695	0,4051	0,4620	0,5773
FKSI-DRS												
CheckMate 9ER	0,0694	0,0634	0,7292	0,8743	0,6930	0,2053	**0,0030**	0,1941	0,1396	0,4640	0,0518	0,8356
UE ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung												
Nachverfolgungsperiode: 30 Tage												
CheckMate 9ER	0,6486	0,3893	**0,0257**	0,5358	0,2293	0,6591	0,0836	0,2882	0,4010	0,0962	0,7929	0,2525
Nachverfolgungsperiode: 100 Tage												
CheckMate 9ER	0,5825	0,3847	**0,0273**	0,5021	0,2565	0,7115	0,0782	0,2961	0,4055	0,1010	0,6886	0,2693
SUE ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung												
Nachverfolgungsperiode: 30 Tage												
CheckMate 9ER	0,6458	0,8915	0,0943	0,5487	0,2967	0,1073	**0,0253**	**0,0334**	**0,0478**	**0,0050**	**0,0079**	0,4760
Nachverfolgungsperiode: 100 Tage												
CheckMate 9ER	0,8668	0,9424	0,1015	0,2109	0,1801	0,0973	**0,0273**	**0,0213**	**0,0353**	**0,0044**	**0,0062**	0,5218

Endpunkt Studie	**Alter**		**Geographische Region**	**Ethnische Zugehörigkeit**	**Ethnizität**	**Geschlecht**	**KPS**	**IMDC-Risikoprofil zu Studienbeginn**		**Zeit von der Erstdiagnose bis zur Randomisierung**	**LDH**	**Hämoglobin**
	Kategorie 1	**Kategorie 2**						**IRT**	**CRF**			
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung												
Nachverfolgungsperiode: 30 Tage												
CheckMate 9ER	0,1563	0,3628	0,5160	0,5696	0,2787	0,0775	0,3519	0,7548	0,7713	0,5140	0,0935	0,3562
Nachverfolgungsperiode: 100 Tage												
CheckMate 9ER	0,2028	0,4113	0,6053	0,6744	0,3600	0,0699	0,4297	0,6570	0,6765	0,6133	0,0762	0,3471
UE, die zum Therapieabbruch führten ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung												
Nachverfolgungsperiode: 30 Tage												
CheckMate 9ER	0,8671	0,8939	0,9353	0,5765	0,1992	0,2030	0,3227	0,2435	0,3216	0,9997	**0,0014**	0,1599
Nachverfolgungsperiode: 100 Tage												
CheckMate 9ER	0,9025	0,8521	0,9625	0,6753	0,1366	0,1355	0,4575	0,3284	0,4456	0,9862	**0,0012**	0,1403
UE mit Erfassung der Progression der Grunderkrankung												
Nachverfolgungsperiode: 30 Tage												
CheckMate 9ER	0,6553	0,3912	**0,0249**	0,5400	0,2242	0,6653	0,0872	0,2953	0,4098	0,0955	0,8181	0,2457
Nachverfolgungsperiode: 100 Tage												
CheckMate 9ER	0,5888	0,3869	**0,0265**	0,5061	0,2510	0,7177	0,0816	0,3038	0,4150	0,1003	0,7150	0,2623
SUE mit Erfassung der Progression der Grunderkrankung												
Nachverfolgungsperiode: 30 Tage												
CheckMate 9ER	0,7274	0,9290	0,0990	0,4493	0,1990	0,0957	**0,0114**	**0,0306**	0,0589	**0,0033**	**0,0158**	0,6174
Nachverfolgungsperiode: 100 Tage												
CheckMate 9ER	0,6282	0,7967	0,1438	0,1884	0,0773	0,1467	**0,0178**	**0,0099**	**0,0228**	**0,0024**	**0,0146**	0,8780

Endpunkt Studie	**Alter**		**Geographische Region**	**Ethnische Zugehörigkeit**	**Ethnizität**	**Geschlecht**	**KPS**	**IMDC-Risikoprofil zu Studienbeginn**		**Zeit von der Erstdiagnose bis zur Randomisierung**	**LDH**	**Hämoglobin**
	Kategorie 1	**Kategorie 2**						**IRT**	**CRF**			
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) mit Erfassung der Progression der Grunderkrankung												
Nachverfolgungsperiode: 30 Tage												
CheckMate 9ER	0,1472	0,3410	0,5324	0,7443	0,3138	0,0869	0,5579	0,6673	0,7508	0,6141	0,0941	0,3176
Nachverfolgungsperiode: 100 Tage												
CheckMate 9ER	0,1906	0,4292	0,4816	0,8006	0,2372	0,0669	0,5634	0,4895	0,5867	0,7268	0,1197	0,3766
UE, die zum Therapieabbruch führten, mit Erfassung der Progression der Grunderkrankung												
Nachverfolgungsperiode: 30 Tage												
CheckMate 9ER	0,7708	0,8897	0,9649	0,2722	0,1755	0,3712	0,4146	0,4426	0,5960	0,9205	**0,0011**	0,4795
Nachverfolgungsperiode: 100 Tage												
CheckMate 9ER	0,7697	0,8536	0,8800	0,3407	0,1246	0,2666	0,5430	0,5410	0,7767	0,8584	**0,0010**	0,4413
Endokrine UE (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,2974	0,1004	0,0507	0,9036	0,0890	0,7132	0,8589	0,5626	0,6542	0,9837	0,9254	0,4228
Endokrine UE (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,2833	0,0620	**0,0364**	0,7859	0,0667	0,7786	0,7937	0,6151	0,7199	0,9708	0,8444	0,4376
Gastrointestinale UE (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,3468	0,5671	0,3458	**0,0350**	0,0955	0,5588	0,5496	0,3275	0,5562	0,3618	0,5134	0,7162
Gastrointestinale UE (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,2571	0,5041	0,3234	**0,0316**	0,0878	0,7264	0,6611	0,4313	0,6675	0,4077	0,7746	0,6932
Schwere Gastrointestinale UE (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,7204	0,6887	0,9204	0,8751	0,4194	0,8521	0,8428	0,8783	0,8650	0,3332	0,3440	0,8999

Endpunkt Studie	**Alter**		**Geographische Region**	**Ethnische Zugehörigkeit**	**Ethnizität**	**Geschlecht**	**KPS**	**IMDC-Risikoprofil zu Studienbeginn**		**Zeit von der Erstdiagnose bis zur Randomisierung**	**LDH**	**Hämoglobin**
	Kategorie 1	**Kategorie 2**						**IRT**	**CRF**			
Schwere Gastrointestinale UE (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,5679	0,6584	0,9401	0,8773	0,4257	0,8602	0,8510	0,8644	0,8558	0,3357	0,4014	0,8910
Hepatische UE (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,8248	0,9681	0,3830	0,4445	0,6006	**0,0268**	0,0820	0,2697	0,1570	**0,0246**	0,8402	0,5179
Hepatische UE (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,8160	0,8865	0,4141	0,3234	0,4233	**0,0256**	0,1128	0,2863	0,1692	**0,0301**	0,7921	0,4681
Schwere Hepatische UE (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,7448	0,9994	0,0970	0,1476	0,8828	0,5500	0,6949	0,7018	0,8466	0,6784	0,9646	0,6763
Schwere Hepatische UE (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,4547	0,9085	0,3395	0,4199	0,3718	0,7338	0,6374	0,8619	0,9643	0,9193	0,9918	0,3978
Renale UE (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,9758	0,9823	0,7731	0,6805	0,4082	0,0995	0,5688	0,7696	0,5997	0,4723	0,9323	0,9175
Renale UE (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,8767	0,9379	0,9344	0,6102	0,5688	0,0904	0,5095	0,6444	0,4897	0,4714	0,9162	0,7864
Dermale UE (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,7123	0,7391	0,2698	0,6917	0,4350	0,8963	**0,0296**	0,1511	0,1141	0,5929	0,1415	0,7233
Dermale UE (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,8120	0,7189	0,2705	0,5683	0,4400	0,9629	**0,0178**	0,1572	0,1193	0,6300	0,1137	0,8111
Schwere Dermale UE (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,1695	0,3838	0,3948	0,9540	0,2657	0,1304	0,6104	0,3770	0,2058	0,3133	0,9997	0,3658

Endpunkt Studie	**Alter**		**Geographische Region**	**Ethnische Zugehörigkeit**	**Ethnizität**	**Geschlecht**	**KPS**	**IMDC-Risikoprofil zu Studienbeginn**		**Zeit von der Erstdiagnose bis zur Randomisierung**	**LDH**	**Hämoglobin**
	Kategorie 1	**Kategorie 2**						**IRT**	**CRF**			
Schwere Dermale UE (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,1540	0,3603	0,3863	0,9383	0,2647	0,1133	0,5885	0,3304	0,1762	0,2769	0,9997	0,3606
Diarrhoe/Kolitis (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,3375	0,5608	0,3383	**0,0326**	0,0933	0,5393	0,5525	0,3382	0,5686	0,3593	0,5123	0,7254
Diarrhoe/Kolitis (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,2495	0,4956	0,3159	**0,0292**	0,0856	0,7053	0,6642	0,4441	0,6800	0,4050	0,7744	0,7021
Schwere Diarrhoe/Kolitis (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,7204	0,6887	0,9204	0,8751	0,4194	0,8521	0,8428	0,8783	0,8650	0,3332	0,3440	0,8999
Schwere Diarrhoe/Kolitis (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,5679	0,6584	0,9401	0,8773	0,4257	0,8602	0,8510	0,8644	0,8558	0,3357	0,4014	0,8910
Hepatitis (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,8468	0,9247	0,2230	0,3755	0,6290	**0,0081**	0,6377	0,3256	0,2120	**0,0152**	0,9251	0,7342
Hepatitis (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,8818	0,8015	0,2860	0,3590	0,4481	**0,0091**	0,7452	0,4300	0,2787	**0,0243**	0,8985	0,7844
Schwere Hepatitis (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,6993	0,9945	0,2877	0,3204	0,9694	0,7255	0,8491	0,6836	0,7167	0,4796	0,8571	0,5237
Schwere Hepatitis (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,5313	0,9462	0,5268	0,2673	0,3627	0,6947	0,9547	0,8574	0,8658	0,6673	0,9880	0,4826
Schilddrüsenüberfunktion (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,4658	0,7379	0,2799	0,8195	0,2296	0,5743	0,5707	0,2620	0,2743	0,7183	0,9999	0,9955

Endpunkt Studie	**Alter**		**Geographische Region**	**Ethnische Zugehörigkeit**	**Ethnizität**	**Geschlecht**	**KPS**	**IMDC-Risikoprofil zu Studienbeginn**		**Zeit von der Erstdiagnose bis zur Randomisierung**	**LDH**	**Hämoglobin**
	Kategorie 1	**Kategorie 2**						**IRT**	**CRF**			
Schilddrüsenüberfunktion (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,4502	0,7249	0,2722	0,8108	0,2225	0,5494	0,5684	0,2553	0,2682	0,6996	0,9999	0,9976
Schilddrüsenunterfunktion (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,2221	0,0599	0,1032	0,4145	0,0964	0,8261	0,6448	0,2474	0,4883	0,5463	0,9544	0,5860
Schilddrüsenunterfunktion (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,1927	0,0516	0,0844	0,3173	0,0730	0,9675	0,6590	0,3086	0,5814	0,5415	0,8925	0,6433
Schilddrüsenunterfunktion/ Thyreoiditis (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,1907	0,0537	0,1247	0,5422	0,0784	0,7814	0,6815	0,2984	0,5728	0,6217	0,9509	0,5199
Schilddrüsenunterfunktion/ Thyreoiditis (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,1656	**0,0460**	0,1021	0,4245	0,0593	0,9196	0,6963	0,3520	0,6470	0,6175	0,8914	0,5758
Nephritis und Nierenfunktionsstörung (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,8880	0,9569	0,6708	0,7460	0,4998	0,1076	0,5927	0,8146	0,6612	0,4121	0,9289	0,8360
Nephritis und Nierenfunktionsstörung (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,9613	0,9229	0,9624	0,6694	0,6932	0,0973	0,5309	0,6590	0,5238	0,4107	0,9130	0,7095
Ausschlag (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,2083	0,3705	0,4614	0,8808	0,6514	**0,0040**	0,2493	0,4008	0,5959	0,7117	0,5936	0,9257
Ausschlag (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,1889	0,3861	0,3822	0,7382	0,7169	**0,0024**	0,2215	0,5402	0,7204	0,5791	0,5113	0,8716
UE SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,6074	0,8489	0,9228	0,9652	0,3423	0,2584	0,5799	0,5334	0,7531	0,3234	0,4574	0,6716

Endpunkt Studie	**Alter**		**Geographische Region**	**Ethnische Zugehörigkeit**	**Ethnizität**	**Geschlecht**	**KPS**	**IMDC-Risikoprofil zu Studienbeginn**		**Zeit von der Erstdiagnose bis zur Randomisierung**	**LDH**	**Hämoglobin**
	Kategorie 1	**Kategorie 2**						**IRT**	**CRF**			
UE SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,7228	0,9001	0,9479	0,8300	0,3571	0,3212	0,5562	0,5364	0,7150	0,4085	0,7185	0,5841
UE PT Anämie (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,5776	0,8455	0,7845	0,7687	0,4794	0,3448	0,6450	0,6494	0,8430	0,9083	0,2053	0,9971
UE PT Anämie (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,6407	0,8554	0,9879	0,7136	0,5923	0,5506	0,5670	0,7051	0,8837	0,9618	0,4428	0,8942
UE PT Neutropenie (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,9556	0,9186	0,8555	0,5597	0,9630	0,8756	0,2085	0,9388	0,9997	0,7665	0,9112	0,4987
UE PT Neutropenie (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,9240	0,9166	0,8348	0,5642	0,9665	0,8688	0,2071	0,9337	0,9993	0,7791	0,9389	0,4821
UE PT Thrombozytopenie (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,8221	0,9609	0,9413	0,2724	0,7785	0,1322	0,5511	0,9916	0,9101	0,6071	0,9558	0,4642
UE PT Thrombozytopenie (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,8602	0,9650	0,9467	0,2780	0,7813	0,1342	0,5487	0,9857	0,8973	0,6447	0,9676	0,4496
UE PT Schilddrüsenüberfunktion (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,4658	0,7379	0,2799	0,8195	0,2296	0,5743	0,5707	0,2620	0,2743	0,7183	0,9999	0,9955
UE PT Schilddrüsenüberfunktion (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,4502	0,7249	0,2722	0,8108	0,2225	0,5494	0,5684	0,2553	0,2682	0,6996	0,9999	0,9976
UE SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	**0,0284**	0,0556	**0,0052**	**0,0003**	0,1581	0,5337	0,4909	0,4183	0,4806	**0,0101**	0,2396	0,6035

Endpunkt Studie	**Alter**		**Geographische Region**	**Ethnische Zugehörigkeit**	**Ethnizität**	**Geschlecht**	**KPS**	**IMDC-Risikoprofil zu Studienbeginn**		**Zeit von der Erstdiagnose bis zur Randomisierung**	**LDH**	**Hämoglobin**
	Kategorie 1	**Kategorie 2**						**IRT**	**CRF**			
UE SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,0354	0,0686	**0,0068**	**0,0003**	0,1793	0,7255	0,4459	0,4026	0,4695	**0,0096**	0,1864	0,6323
UE PT Dyspepsie (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,3462	0,6249	0,5414	0,6945	0,6109	0,3467	0,8732	0,7601	0,7393	0,9539	0,9453	0,4666
UE PT Dyspepsie (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,3058	0,5617	0,5657	0,5867	0,5551	0,3670	0,7883	0,6661	0,6366	0,9684	0,9166	0,5598
UE PT Gastroösophageale Refluxerkrankung (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,5443	0,6777	0,2477	0,3385	0,6061	0,5283	0,0750	0,6506	0,7672	0,9187	0,8187	0,8643
UE PT Gastroösophageale Refluxerkrankung (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,5327	0,6632	0,2399	0,3279	0,5973	0,5545	0,0749	0,6632	0,7774	0,9092	0,8478	0,8616
UE PT Übelkeit (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,9055	0,9231	0,5148	0,3490	0,5560	0,1946	0,1533	0,0688	0,0927	0,4703	0,6676	0,1487
UE PT Stomatitis (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,1095	0,1100	0,1848	0,4716	0,6228	0,5772	0,5201	0,2875	0,2860	**0,0347**	0,2798	0,1904
UE PT Stomatitis (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,1030	0,0979	0,2180	0,4476	0,5460	0,4833	0,5723	0,2611	0,2524	**0,0348**	0,2491	0,1301
UE PT Erbrechen (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,2857	0,5479	0,6256	0,8464	0,6360	0,4795	0,7177	0,9199	0,9164	0,6484	0,5313	0,6302
UE SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,2660	0,5032	**0,0022**	0,8881	0,3698	0,7983	**0,0454**	0,5807	0,7467	0,9161	0,3355	0,7040

Endpunkt Studie	**Alter**		**Geographische Region**	**Ethnische Zugehörigkeit**	**Ethnizität**	**Geschlecht**	**KPS**	**IMDC-Risikoprofil zu Studienbeginn**		**Zeit von der Erstdiagnose bis zur Randomisierung**	**LDH**	**Hämoglobin**
	Kategorie 1	**Kategorie 2**						**IRT**	**CRF**			
UE SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,3202	0,5923	**0,0029**	0,9744	0,2876	0,8478	**0,0455**	0,5898	0,7661	0,9571	0,3339	0,7919
UE PT Ermüdung (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,8652	0,6930	0,1076	0,3612	0,6084	0,7577	**0,0080**	0,8333	0,8062	0,9631	0,8913	0,6402
UE PT Schleimhautentzündung (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,9628	0,7625	0,2551	0,4607	0,9900	0,0776	0,9864	0,9674	0,7304	0,2510	0,9990	0,3770
UE PT Schleimhautentzündung (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,9269	0,7660	0,2386	0,4774	0,9878	0,0841	0,9978	0,9423	0,6995	0,2250	0,9917	0,3863
UE SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,2219	0,3970	0,4115	0,2176	0,8976	0,7338	0,1648	0,2423	0,1978	0,8016	0,4139	0,5738
UE SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,3411	0,5226	0,4964	0,1549	0,8501	0,7422	0,1962	0,3262	0,2684	0,6950	0,6171	0,5137
UE PT Infektion der oberen Atemwege (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,7799	0,9642	0,4110	0,1427	0,6247	0,1825	0,3443	0,7935	0,8876	0,5663	0,9999	0,9026
UE SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,5910	0,6640	0,1287	0,4370	0,9926	0,9781	0,8582	0,6229	0,7731	0,8731	0,9996	0,5553
UE PT Alaninaminotransferase erhöht (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,1481	0,3318	0,2640	0,2733	0,7876	0,5058	0,3531	0,2532	0,4110	0,2518	0,4530	0,8794
UE PT Alaninaminotransferase erhöht (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,1334	0,3088	0,3527	0,4513	0,8667	0,5752	0,3095	0,2423	0,3974	0,2839	0,3996	0,9685

Endpunkt Studie	**Alter**		**Geographische Region**	**Ethnische Zugehörigkeit**	**Ethnizität**	**Geschlecht**	**KPS**	**IMDC-Risikoprofil zu Studienbeginn**		**Zeit von der Erstdiagnose bis zur Randomisierung**	**LDH**	**Hämoglobin**
	Kategorie 1	**Kategorie 2**						**IRT**	**CRF**			
UE PT Aspartataminotransferase erhöht (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,7052	0,8768	0,8358	0,6643	0,2471	**0,0105**	0,3240	0,5907	0,7912	0,2253	0,9488	0,7110
UE PT Aspartataminotransferase erhöht (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,8213	0,7959	0,9734	0,7922	0,3238	**0,0105**	0,3858	0,6005	0,7978	0,2292	0,7956	0,8655
UE PT Neutrophilenzahl erniedrigt (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,2562	0,5040	0,5174	0,1132	0,4171	**0,0145**	0,5387	0,9321	0,9197	0,8482	1,0000	0,3126
UE PT Neutrophilenzahl erniedrigt (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,2684	0,5207	0,5132	0,1132	0,4106	**0,0137**	0,5371	0,9415	0,9293	0,8368	1,0000	0,3145
UE PT Thrombozytenzahl erniedrigt (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,8870	0,5448	0,6527	0,3494	0,8286	0,8867	0,6017	0,3215	0,3634	0,4908	0,9997	0,3131
UE PT Thrombozytenzahl erniedrigt (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,9281	0,5532	0,6567	0,3377	0,8246	0,8623	0,5954	0,3342	0,3779	0,5156	0,9997	0,3243
UE PT Gewicht erniedrigt (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,2446	0,3834	0,5408	0,9863	0,7721	0,6807	0,5377	**0,0283**	**0,0302**	0,6943	0,6389	**0,0078**
UE PT Gewicht erniedrigt (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,2899	0,4298	0,5030	0,9864	0,7288	0,7043	0,5049	**0,0305**	**0,0321**	0,7377	0,6706	**0,0068**
UE SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,6150	0,7180	0,3906	0,5786	**0,0057**	**0,0211**	0,5139	0,1754	0,1597	**0,0217**	0,2726	0,1548
UE SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,6784	0,6516	0,3130	0,4236	**0,0039**	**0,0408**	0,5426	0,1986	0,1806	**0,0206**	0,3607	0,1393

Endpunkt Studie	**Alter**		**Geographische Region**	**Ethnische Zugehörigkeit**	**Ethnizität**	**Geschlecht**	**KPS**	**IMDC-Risikoprofil zu Studienbeginn**		**Zeit von der Erstdiagnose bis zur Randomisierung**	**LDH**	**Hämoglobin**
	Kategorie 1	**Kategorie 2**						**IRT**	**CRF**			
UE PT Hypomagnesiämie (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,5747	0,5029	0,6348	0,4642	0,2526	0,7391	0,3202	0,4440	0,4452	0,3149	1,0000	0,7071
UE PT Hypomagnesiämie (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,5339	0,4736	0,6205	0,4448	0,2603	0,7160	0,3230	0,4883	0,4853	0,3424	1,0000	0,7158
UE PT Hypophosphatämie (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,5836	0,8498	0,0907	0,0516	0,3741	0,1377	0,3399	0,9683	0,9909	0,9544	0,9893	0,2588
UE PT Hypophosphatämie (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,5645	0,8347	0,0908	0,0519	0,3635	0,1464	0,3435	0,9598	0,9954	0,9458	0,9777	0,2577
UE PT Arthralgie (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,3788	0,4664	0,0566	0,2020	0,6340	**0,0320**	0,9656	0,9151	0,9661	0,7921	0,9973	0,6204
UE PT Arthralgie (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,3564	0,4619	0,0737	0,3222	0,6736	**0,0481**	0,9268	0,9054	0,9907	0,8123	0,9996	0,5883
UE PT Myalgie (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,9148	0,8170	0,0815	0,1305	0,1136	0,3320	0,8446	0,8847	0,8707	0,7561	0,9942	0,1042
UE PT Myalgie (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,9834	0,8067	0,0612	0,1249	0,1061	0,2641	0,7843	0,9489	0,9424	0,7912	0,9999	0,1477
UE SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,1477	0,1820	0,3004	0,0609	0,6099	0,7953	0,0930	0,5201	0,6937	0,4654	**0,0375**	0,5365
UE PT Dysphonie (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,6591	0,9040	0,5770	0,7991	0,6230	0,2363	0,3932	0,3759	0,6966	0,9080	0,9997	0,5701

Endpunkt Studie	**Alter**		**Geographische Region**	**Ethnische Zugehörigkeit**	**Ethnizität**	**Geschlecht**	**KPS**	**IMDC-Risikoprofil zu Studienbeginn**		**Zeit von der Erstdiagnose bis zur Randomisierung**	**LDH**	**Hämoglobin**
	Kategorie 1	**Kategorie 2**						**IRT**	**CRF**			
UE PT Dysphonie (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,7105	0,9296	0,5978	0,7340	0,6550	0,2320	0,3739	0,3960	0,7231	0,9314	0,9997	0,5298
UE PT Schmerzen im Oropharynx (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,9904	0,9697	0,9104	0,3496	0,8368	0,4193	0,0951	0,4749	0,2250	0,9678	1,0000	0,2233
UE PT Schmerzen im Oropharynx (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,9473	0,9946	0,9685	0,3721	0,8111	0,4001	0,0823	0,5360	0,2644	0,9937	1,0000	0,2728
UE SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,3037	0,4846	0,2770	0,2183	0,2169	0,5455	**0,0075**	0,1185	0,0924	0,7634	0,2978	0,9159
UE PT Pruritus (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,1067	0,5765	0,9166	0,4013	0,5173	0,0863	0,9501	0,3934	0,4410	0,3460	0,9996	0,5928
UE PT Pruritus (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,0760	0,4866	0,7217	0,4658	0,3910	0,1260	0,9136	0,2907	0,3303	0,2911	0,9996	0,4936
UE PT Ausschlag (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,1152	0,2809	0,7829	0,1468	0,2727	**0,0140**	0,2342	0,8035	0,8905	0,6291	0,9994	0,3629
UE PT Ausschlag (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,1050	0,2646	0,8053	0,1284	0,2593	**0,0145**	0,2380	0,8236	0,8892	0,5823	0,9994	0,3299
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,3759	0,6720	0,8273	0,6046	0,1722	0,8514	0,3485	0,9737	0,9054	0,4029	0,9999	0,1824
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,8158	0,4071	0,5344	0,1533	0,1329	0,7470	0,2272	0,9353	0,9621	0,3306	0,8072	0,1031

Endpunkt Studie	**Alter**		**Geographische Region**	**Ethnische Zugehörigkeit**	**Ethnizität**	**Geschlecht**	**KPS**	**IMDC-Risikoprofil zu Studienbeginn**		**Zeit von der Erstdiagnose bis zur Randomisierung**	**LDH**	**Hämoglobin**
	Kategorie 1	**Kategorie 2**						**IRT**	**CRF**			
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,7513	0,2343	0,8900	0,3174	0,7513	0,3939	0,8453	0,2556	0,3760	0,6446	0,9999	0,1827
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,4465	0,1365	0,9266	0,5406	0,6048	0,4922	0,5321	0,2736	0,3972	0,6703	0,9998	0,3093
Datenschnitt vom 30.03.2020												
Gesamtüberleben												
CheckMate 9ER	**0,0278**	0,0785	0,2285	0,4540	**0,0197**	0,6925	0,3203	0,1042	0,1714	0,9945	0,1029	0,8543
Progressionsfreies Überleben												
CheckMate 9ER	**0,0498**	0,1036	0,4391	0,1903	0,1714	0,3797	0,4094	0,1078	0,1093	0,6125	0,0809	0,6575
EQ-5D-3L Index												
CheckMate 9ER	**0,0066**	0,0220	0,4580	0,0580	0,3065	0,9002	n.b.	0,1536	0,1885	0,9004	n.b.	0,5469
EQ-5D VAS												
CheckMate 9ER	0,3437	0,2501	0,7389	0,2973	0,2387	0,6877	0,2931	0,1115	0,2796	0,3725	0,1668	**0,0222**
FKSI-19												
CheckMate 9ER	0,2040	n.b.	0,4573	0,4481	0,3525	n.b.	n.b.	0,1402	0,2441	0,5901	0,4540	0,5900
FKSI-DRS												
CheckMate 9ER	0,1849	n.b.	0,7411	0,9749	0,8195	0,1804	0,0541	0,2298	n.b.	0,6539	0,0473	0,9174

Endpunkt Studie	**Alter**		**Geographische Region**	**Ethnische Zugehörigkeit**	**Ethnizität**	**Geschlecht**	**KPS**	**IMDC-Risikoprofil zu Studienbeginn**		**Zeit von der Erstdiagnose bis zur Randomisierung**	**LDH**	**Hämoglobin**
	Kategorie 1	**Kategorie 2**						**IRT**	**CRF**			
Subpopulation D1												
Datenschnitt vom 10.09.2020												
Gesamtüberleben												
CheckMate 9ER	0,0622	0,1582	0,5185	0,9910	0,9802	0,7588	n.d.	n.d.	n.d.	0,9820	n.d.	n.d.
Progressionsfreies Überleben												
CheckMate 9ER	0,0622	0,0836	0,9459	0,3805	0,6544	0,7820	n.d.	n.d.	n.d.	0,3144	n.d.	n.d.
EQ-5D-3L Index												
CheckMate 9ER	0,1149	0,1690	0,2439	n.b.	0,6931	0,7988	n.d.	n.d.	n.d.	0,8535	n.d.	n.d.
EQ-5D VAS												
CheckMate 9ER	0,7878	0,6207	0,9410	n.b.	0,6565	0,2824	n.d.	n.d.	n.d.	0,9011	n.d.	n.d.
FKSI-19												
CheckMate 9ER	0,1016	0,0852	0,7377	n.b.	0,8520	0,5396	n.d.	n.d.	n.d.	0,8876	n.d.	n.d.
FKSI-DRS												
CheckMate 9ER	0,4214	0,2115	0,4377	n.b.	0,7379	0,6536	n.d.	n.d.	n.d.	0,7403	n.d.	n.d.
UE ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung												
Nachverfolgungsperiode: 30 Tage												
CheckMate 9ER	0,1981	0,3487	0,8612	0,8909	0,9071	0,3573	n.d.	n.d.	n.d.	0,2264	n.d.	n.d.
Nachverfolgungsperiode: 100 Tage												
CheckMate 9ER	0,1981	0,3487	0,8612	0,8909	0,9071	0,3573	n.d.	n.d.	n.d.	0,2264	n.d.	n.d.

Endpunkt Studie	**Alter**		**Geographische Region**	**Ethnische Zugehörigkeit**	**Ethnizität**	**Geschlecht**	**KPS**	**IMDC-Risikoprofil zu Studienbeginn**		**Zeit von der Erstdiagnose bis zur Randomisierung**	**LDH**	**Hämoglobin**
	Kategorie 1	**Kategorie 2**						**IRT**	**CRF**			
SUE ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung												
Nachverfolgungsperiode: 30 Tage												
CheckMate 9ER	0,8579	0,7720	0,0542	0,9868	0,6935	0,2641	n.d.	n.d.	n.d.	0,6559	n.d.	n.d.
Nachverfolgungsperiode: 100 Tage												
CheckMate 9ER	0,6559	0,6045	**0,0231**	0,9863	0,5038	0,3110	n.d.	n.d.	n.d.	0,8222	n.d.	n.d.
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung												
Nachverfolgungsperiode: 30 Tage												
CheckMate 9ER	0,7728	0,2816	0,1448	0,5505	0,0618	0,2603	n.d.	n.d.	n.d.	0,9587	n.d.	n.d.
Nachverfolgungsperiode: 100 Tage												
CheckMate 9ER	0,7692	0,3328	0,1421	0,5314	0,0684	0,2725	n.d.	n.d.	n.d.	0,9642	n.d.	n.d.
UE, die zum Therapieabbruch führten ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung												
Nachverfolgungsperiode: 30 Tage												
CheckMate 9ER	0,2641	0,5002	0,2457	0,2025	0,7774	0,4153	n.d.	n.d.	n.d.	0,6971	n.d.	n.d.
Nachverfolgungsperiode: 100 Tage												
CheckMate 9ER	0,2393	0,4679	0,2508	0,2054	0,7622	0,4190	n.d.	n.d.	n.d.	0,6882	n.d.	n.d.
UE mit Erfassung der Progression der Grunderkrankung												
Nachverfolgungsperiode: 30 Tage												
CheckMate 9ER	0,1981	0,3487	0,8612	0,8909	0,9071	0,3573	n.d.	n.d.	n.d.	0,2264	n.d.	n.d.
Nachverfolgungsperiode: 100 Tage												
CheckMate 9ER	0,1981	0,3487	0,8612	0,8909	0,9071	0,3573	n.d.	n.d.	n.d.	0,2264	n.d.	n.d.

Endpunkt Studie	**Alter**		**Geographische Region**	**Ethnische Zugehörigkeit**	**Ethnizität**	**Geschlecht**	**KPS**	**IMDC-Risikoprofil zu Studienbeginn**		**Zeit von der Erstdiagnose bis zur Randomisierung**	**LDH**	**Hämoglobin**
	Kategorie 1	**Kategorie 2**						**IRT**	**CRF**			
SUE mit Erfassung der Progression der Grunderkrankung												
Nachverfolgungsperiode: 30 Tage												
CheckMate 9ER	0,8046	0,6857	0,0624	0,9864	0,4878	0,2262	n.d.	n.d.	n.d.	0,9330	n.d.	n.d.
Nachverfolgungsperiode: 100 Tage												
CheckMate 9ER	0,9568	0,5587	0,0701	0,9859	0,3892	0,4047	n.d.	n.d.	n.d.	0,9143	n.d.	n.d.
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) mit Erfassung der Progression der Grunderkrankung												
Nachverfolgungsperiode: 30 Tage												
CheckMate 9ER	0,7728	0,2816	0,1448	0,5505	0,0618	0,2603	n.d.	n.d.	n.d.	0,9587	n.d.	n.d.
Nachverfolgungsperiode: 100 Tage												
CheckMate 9ER	0,8359	0,4258	0,1190	0,4996	0,0840	0,2454	n.d.	n.d.	n.d.	0,8304	n.d.	n.d.
UE, die zum Therapieabbruch führten, mit Erfassung der Progression der Grunderkrankung												
Nachverfolgungsperiode: 30 Tage												
CheckMate 9ER	0,5418	0,8161	0,5038	0,1156	0,9887	0,6602	n.d.	n.d.	n.d.	0,5764	n.d.	n.d.
Nachverfolgungsperiode: 100 Tage												
CheckMate 9ER	0,4962	0,7804	0,5175	0,1167	0,9847	0,6630	n.d.	n.d.	n.d.	0,5800	n.d.	n.d.
Endokrine UE (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	**0,0321**	**0,0324**	0,6249	0,7532	0,7682	0,8680	n.d.	n.d.	n.d.	0,5440	n.d.	n.d.
Endokrine UE (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	**0,0364**	**0,0341**	0,5741	0,7352	0,7937	0,8256	n.d.	n.d.	n.d.	0,5490	n.d.	n.d.

Endpunkt Studie	Alter		Geographische Region	Ethnische Zugehörigkeit	Ethnizität	Geschlecht	KPS	IMDC-Risikoprofil zu Studienbeginn		Zeit von der Erstdiagnose bis zur Randomisierung	LDH	Hämoglobin
	Kategorie 1	Kategorie 2						IRT	CRF			
Gastrointestinale UE (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,5329	0,2090	0,0572	0,2544	0,2448	0,2828	n.d.	n.d.	n.d.	0,9077	n.d.	n.d.
Gastrointestinale UE (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,4461	0,2582	0,0605	0,2502	0,3217	0,2799	n.d.	n.d.	n.d.	0,6937	n.d.	n.d.
Hepatische UE (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,5752	0,8221	0,6082	0,1266	0,0688	0,1478	n.d.	n.d.	n.d.	**0,0368**	n.d.	n.d.
Hepatische UE (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,6093	0,8466	0,5721	0,1255	0,0722	0,1677	n.d.	n.d.	n.d.	**0,0363**	n.d.	n.d.
Renale UE (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,0766	0,4824	0,5204	0,9902	0,1838	0,1992	n.d.	n.d.	n.d.	0,3934	n.d.	n.d.
Renale UE (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,0850	0,5231	0,4918	0,9902	0,1758	0,2029	n.d.	n.d.	n.d.	0,4014	n.d.	n.d.
Dermale UE (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,4222	0,3996	0,9055	0,1787	0,6698	0,5598	n.d.	n.d.	n.d.	0,1068	n.d.	n.d.
Dermale UE (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,4852	0,4829	0,9939	0,1225	0,7136	0,4166	n.d.	n.d.	n.d.	0,1083	n.d.	n.d.
Diarrhoe/Kolitis (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,5013	0,2087	0,0509	0,2117	0,2047	0,2474	n.d.	n.d.	n.d.	0,9259	n.d.	n.d.
Diarrhoe/Kolitis (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,4176	0,2570	0,0537	0,2077	0,2724	0,2468	n.d.	n.d.	n.d.	0,7094	n.d.	n.d.

Endpunkt Studie	**Alter**		**Geographische Region**	**Ethnische Zugehörigkeit**	**Ethnizität**	**Geschlecht**	**KPS**	**IMDC-Risikoprofil zu Studienbeginn**		**Zeit von der Erstdiagnose bis zur Randomisierung**	**LDH**	**Hämoglobin**
	Kategorie 1	**Kategorie 2**						**IRT**	**CRF**			
Hepatitis (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,2806	0,5627	0,8525	0,4383	0,1258	0,0765	n.d.	n.d.	n.d.	0,0502	n.d.	n.d.
Hepatitis (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,2980	0,5819	0,8212	0,4357	0,1343	0,0880	n.d.	n.d.	n.d.	**0,0497**	n.d.	n.d.
Schilddrüsenunterfunktion (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,0614	**0,0341**	0,8833	0,3648	0,7485	0,8808	n.d.	n.d.	n.d.	0,4610	n.d.	n.d.
Schilddrüsenunterfunktion (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,0704	**0,0380**	0,9331	0,3394	0,7499	0,8991	n.d.	n.d.	n.d.	0,4560	n.d.	n.d.
Schilddrüsenunterfunktion/ Thyreoiditis (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,0623	**0,0351**	0,8777	0,3629	0,7474	0,8785	n.d.	n.d.	n.d.	0,4452	n.d.	n.d.
Schilddrüsenunterfunktion/ Thyreoiditis (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,0691	**0,0376**	0,9232	0,3388	0,7484	0,9021	n.d.	n.d.	n.d.	0,4386	n.d.	n.d.
Nephritis und Nierenfunktionsstörung (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	**0,0413**	0,3209	0,6543	0,9904	0,3744	0,2299	n.d.	n.d.	n.d.	0,4508	n.d.	n.d.
Nephritis und Nierenfunktionsstörung (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	**0,0464**	0,3559	0,6211	0,9904	0,3734	0,2315	n.d.	n.d.	n.d.	0,4606	n.d.	n.d.
UE SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,9029	0,6018	0,6750	0,9787	0,7303	0,3695	n.d.	n.d.	n.d.	0,1378	n.d.	n.d.
UE SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,9486	0,5411	0,7256	0,9315	0,7850	0,3967	n.d.	n.d.	n.d.	0,1474	n.d.	n.d.

Endpunkt Studie	**Alter**		**Geographische Region**	**Ethnische Zugehörigkeit**	**Ethnizität**	**Geschlecht**	**KPS**	**IMDC-Risikoprofil zu Studienbeginn**		**Zeit von der Erstdiagnose bis zur Randomisierung**	**LDH**	**Hämoglobin**
	Kategorie 1	**Kategorie 2**						**IRT**	**CRF**			
UE PT Anämie (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,7636	0,9421	0,6812	0,9440	n.b.	n.b.	n.d.	n.d.	n.d.	0,7928	n.d.	n.d.
UE PT Anämie (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,6328	0,8891	0,6238	0,9253	n.b.	0,4917	n.d.	n.d.	n.d.	0,8368	n.d.	n.d.
UE Thrombozytopenie (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,7465	0,9993	0,2211	0,3502	n.b.	0,1667	n.d.	n.d.	n.d.	0,2565	n.d.	n.d.
UE Thrombozytopenie (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,7880	0,9991	0,2136	0,3462	n.b.	0,1739	n.d.	n.d.	n.d.	0,2578	n.d.	n.d.
UE SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,1385	**0,0451**	0,1568	0,0523	0,6071	0,2857	n.d.	n.d.	n.d.	0,3628	n.d.	n.d.
UE SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,1573	**0,0455**	0,1970	**0,0473**	0,6873	0,3722	n.d.	n.d.	n.d.	0,3352	n.d.	n.d.
UE PT Diarrhoe (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,5013	0,2087	0,0509	0,2117	0,2047	0,2474	n.d.	n.d.	n.d.	0,9259	n.d.	n.d.
UE PT Diarrhoe (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,5657	0,2432	**0,0404**	0,1880	0,2211	0,3455	n.d.	n.d.	n.d.	0,8713	n.d.	n.d.
UE PT Stomatitis (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,9486	0,7284	0,5324	0,3588	0,4389	0,8599	n.d.	n.d.	n.d.	0,1575	n.d.	n.d.
UE PT Stomatitis (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,9236	0,6260	0,6358	0,4004	0,5551	0,7916	n.d.	n.d.	n.d.	0,1320	n.d.	n.d.

Endpunkt Studie	**Alter**		**Geogra-phische Region**	**Ethnische Zugehörig-keit**	**Ethni-zität**	**Geschlecht**	**KPS**	**IMDC-Risikoprofil zu Studienbeginn**		**Zeit von der Erst-diagnose bis zur Randomi-sierung**	**LDH**	**Hämo-globin**
	Kate-gorie 1	**Kate-gorie 2**						**IRT**	**CRF**			
UE SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,0512	0,1513	0,4909	**0,0274**	0,0636	**0,0220**	n.d.	n.d.	n.d.	0,1136	n.d.	n.d.
UE SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	**0,0424**	0,1266	0,4732	**0,0231**	0,0673	**0,0211**	n.d.	n.d.	n.d.	0,1106	n.d.	n.d.
UE PT Appetit vermindert (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	**0,0465**	**0,0393**	0,6902	0,3171	0,2399	0,9068	n.d.	n.d.	n.d.	0,9738	n.d.	n.d.
UE PT Appetit vermindert (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,0537	**0,0419**	0,6670	0,3109	0,2352	0,9881	n.d.	n.d.	n.d.	0,9711	n.d.	n.d.
Datenschnitt vom 30.03.2020												
Gesamtüberleben												
CheckMate 9ER	**0,0451**	0,1308	0,7415	0,9924	0,9117	0,7478	n.d.	n.d.	n.d.	0,6114	n.d.	n.d.
Progressionsfreies Überleben												
CheckMate 9ER	0,1479	0,1435	0,8112	0,4589	0,7672	0,4915	n.d.	n.d.	n.d.	0,1973	n.d.	n.d.
EQ-5D-3L Index												
CheckMate 9ER	0,0933	0,2762	0,1815	n.b.	0,5576	0,8127	n.d.	n.d.	n.d.	0,8703	n.d.	n.d.
EQ-5D VAS												
CheckMate 9ER	0,8227	0,5858	0,8952	n.b.	0,5197	0,2698	n.d.	n.d.	n.d.	0,9027	n.d.	n.d.
FKSI-19												
CheckMate 9ER	0,0663	0,0758	0,6923	n.b.	0,8937	0,5106	n.d.	n.d.	n.d.	0,8932	n.d.	n.d.

Endpunkt Studie	**Alter**		**Geographische Region**	**Ethnische Zugehörigkeit**	**Ethnizität**	**Geschlecht**	**KPS**	**IMDC-Risikoprofil zu Studienbeginn**		**Zeit von der Erstdiagnose bis zur Randomisierung**	**LDH**	**Hämoglobin**
	Kategorie 1	**Kategorie 2**						**IRT**	**CRF**			
FKSI-DRS												
CheckMate 9ER	0,3202	0,1591	0,3253	n.b.	0,6663	0,6536	n.d.	n.d.	n.d.	0,7381	n.d.	n.d.
Subpopulation D2												
Datenschnitt vom 10.09.2020												
Gesamtüberleben												
CheckMate 9ER	**0,0327**	0,0743	0,5400	0,2877	**0,0023**	0,4502	0,2209	0,0862	0,3775	0,9746	**0,0484**	0,8087
Progressionsfreies Überleben												
CheckMate 9ER	0,1681	0,2148	0,8678	**0,0253**	**0,0190**	0,6589	0,7854	**0,0214**	0,0682	0,3932	**0,0428**	0,8658
EQ-5D-3L Index												
CheckMate 9ER	**0,0425**	0,0759	0,3246	**0,0254**	0,3312	0,7499	0,2413	**0,0451**	0,0630	0,9437	n.b.	0,6113
EQ-5D VAS												
CheckMate 9ER	0,1007	0,1011	0,9240	0,3680	0,4037	0,8077	0,2557	0,1586	0,2763	0,3263	0,2484	0,7457
FKSI-19												
CheckMate 9ER	0,2548	0,4033	0,7418	0,1717	0,0596	0,1763	0,0926	0,1081	0,1086	0,0537	0,6246	0,4450
FKSI-DRS												
CheckMate 9ER	0,1408	0,3067	0,7071	0,6363	0,4158	0,2517	0,0714	**0,0215**	**0,0068**	0,2612	0,0793	0,6003
UE ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung												
Nachverfolgungsperiode: 30 Tage												
CheckMate 9ER	0,8286	0,7156	**0,0100**	0,6178	0,1486	0,9936	0,1786	0,2103	0,2676	0,5550	0,6594	0,4959

Endpunkt Studie	**Alter**		**Geographische Region**	**Ethnische Zugehörigkeit**	**Ethnizität**	**Geschlecht**	**KPS**	**IMDC-Risikoprofil zu Studienbeginn**		**Zeit von der Erstdiagnose bis zur Randomisierung**	**LDH**	**Hämoglobin**
	Kategorie 1	**Kategorie 2**						**IRT**	**CRF**			
Nachverfolgungsperiode: 100 Tage												
CheckMate 9ER	0,9536	0,7421	**0,0109**	0,5615	0,1704	0,9449	0,1736	0,1951	0,2536	0,5877	0,5575	0,4821
SUE ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung												
Nachverfolgungsperiode: 30 Tage												
CheckMate 9ER	0,7283	0,9435	0,3380	0,7724	0,3566	0,1931	0,0932	0,1050	0,4636	0,3646	**0,0292**	0,7876
Nachverfolgungsperiode: 100 Tage												
CheckMate 9ER	0,6432	0,8441	0,4523	0,3222	0,2173	0,1580	0,0997	**0,0450**	0,2734	0,4516	**0,0221**	0,7064
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung												
Nachverfolgungsperiode: 30 Tage												
CheckMate 9ER	0,1545	0,3693	0,9171	0,7902	0,8946	0,1498	0,3023	0,9495	0,6473	**0,0486**	0,1338	0,6585
Nachverfolgungsperiode: 100 Tage												
CheckMate 9ER	0,2162	0,5085	0,7837	0,9235	0,9142	0,1230	0,3724	0,9395	0,5950	0,0625	0,1092	0,7156
UE, die zum Therapieabbruch führten ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung												
Nachverfolgungsperiode: 30 Tage												
CheckMate 9ER	0,7923	0,7183	0,7130	0,9410	0,2597	0,2126	0,7491	0,2121	0,5149	0,6891	**0,0037**	0,3385
Nachverfolgungsperiode: 100 Tage												
CheckMate 9ER	0,7845	0,6567	0,6395	0,8234	0,1550	0,1250	0,9580	0,4059	0,7600	0,8002	**0,0032**	0,3218
UE mit Erfassung der Progression der Grunderkrankung												
Nachverfolgungsperiode: 30 Tage												
CheckMate 9ER	0,8203	0,7143	**0,0097**	0,6233	0,1445	0,9857	0,1858	0,2198	0,2776	0,5610	0,6883	0,4860

Endpunkt Studie	**Alter**		**Geographische Region**	**Ethnische Zugehörigkeit**	**Ethnizität**	**Geschlecht**	**KPS**	**IMDC-Risikoprofil zu Studienbeginn**		**Zeit von der Erstdiagnose bis zur Randomisierung**	**LDH**	**Hämoglobin**
	Kategorie 1	**Kategorie 2**						**IRT**	**CRF**			
Nachverfolgungsperiode: 100 Tage												
CheckMate 9ER	0,9451	0,7419	**0,0105**	0,5667	0,1658	0,9372	0,1807	0,2039	0,2632	0,5938	0,5848	0,4724
SUE mit Erfassung der Progression der Grunderkrankung												
Nachverfolgungsperiode: 30 Tage												
CheckMate 9ER	0,8635	0,9862	0,3353	0,6573	0,2501	0,1868	**0,0313**	0,0830	0,3336	0,6312	0,0513	0,6714
Nachverfolgungsperiode: 100 Tage												
CheckMate 9ER	0,5176	0,7492	0,4197	0,2809	0,0623	0,2104	0,0712	**0,0272**	0,1576	0,7317	**0,0483**	0,4171
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) mit Erfassung der Progression der Grunderkrankung												
Nachverfolgungsperiode: 30 Tage												
CheckMate 9ER	0,1446	0,3628	0,8828	0,9772	0,9342	0,1656	0,5111	0,9764	0,8260	0,0665	0,1377	0,6519
Nachverfolgungsperiode: 100 Tage												
CheckMate 9ER	0,1812	0,4187	0,8886	0,8819	0,5958	0,1232	0,4913	0,9422	0,8123	0,0931	0,1796	0,7995
UE, die zum Therapieabbruch führten, mit Erfassung der Progression der Grunderkrankung												
Nachverfolgungsperiode: 30 Tage												
CheckMate 9ER	0,5538	0,7069	0,7538	0,7274	0,1216	0,3421	0,7064	0,3721	0,6886	0,8779	**0,0023**	0,7308
Nachverfolgungsperiode: 100 Tage												
CheckMate 9ER	0,5661	0,6732	0,6856	0,8520	0,0748	0,2205	0,8813	0,6178	0,8941	0,9696	**0,0020**	0,6956
Endokrine UE (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,9347	0,3833	0,0568	0,9949	0,0794	0,6355	0,6955	0,2757	0,6699	0,8606	0,9775	0,3096

Endpunkt Studie	**Alter**		**Geographische Region**	**Ethnische Zugehörigkeit**	**Ethnizität**	**Geschlecht**	**KPS**	**IMDC-Risikoprofil zu Studienbeginn**		**Zeit von der Erstdiagnose bis zur Randomisierung**	**LDH**	**Hämoglobin**
	Kategorie 1	**Kategorie 2**						**IRT**	**CRF**			
Endokrine UE (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,9696	0,2521	**0,0420**	0,8572	0,0526	0,6817	0,6192	0,3359	0,7366	0,9041	0,9557	0,3051
Gastrointestinale UE (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,6014	0,8092	0,9470	0,0895	0,2493	0,9593	0,2171	0,5751	0,4391	0,9605	0,5717	0,7224
Gastrointestinale UE (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,4578	0,6607	0,9991	0,0804	0,1995	0,8404	0,2609	0,6497	0,4276	0,8075	0,7638	0,8280
Schwere Gastrointestinale UE (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,9478	0,9881	0,9093	0,6289	0,6605	0,6368	0,8868	0,6119	0,8646	0,1912	0,3533	0,9745
Schwere Gastrointestinale UE (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,9827	0,9633	0,8769	0,6898	0,4752	0,5489	0,9976	0,6428	0,8841	0,1416	0,3559	0,7849
Hepatische UE (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,8318	0,9425	0,2036	0,1934	0,6189	0,0925	0,1843	0,9183	0,7367	0,1101	0,9853	0,8335
Hepatische UE (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,8811	0,8331	0,2210	0,1181	0,9544	0,0797	0,2544	0,8753	0,7166	0,1258	0,9836	0,9226
Schwere Hepatische UE (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,3406	0,8206	0,3238	0,1947	0,9275	0,8196	0,8270	0,8253	0,9965	0,2573	0,9999	0,3785
Schwere Hepatische UE (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,1838	0,6091	0,8005	0,5019	0,3639	0,9597	0,7082	0,7201	0,9789	0,4450	0,9973	0,2623
Renale UE (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,3256	0,4297	0,4671	0,9590	0,1236	0,2511	0,8333	0,5836	0,7415	0,0727	0,9113	0,5051

Endpunkt Studie	**Alter**		**Geographische Region**	**Ethnische Zugehörigkeit**	**Ethnizität**	**Geschlecht**	**KPS**	**IMDC-Risikoprofil zu Studienbeginn**		**Zeit von der Erstdiagnose bis zur Randomisierung**	**LDH**	**Hämoglobin**
	Kategorie 1	**Kategorie 2**						**IRT**	**CRF**			
Renale UE (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,2325	0,3139	0,7789	0,9420	0,3212	0,2262	0,7514	0,3692	0,5363	0,0841	0,9141	0,3481
Dermale UE (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,4784	0,3073	0,1579	0,8841	0,1547	0,6515	0,0562	0,0680	0,1222	0,0756	0,1756	0,6777
Dermale UE (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,6370	0,3030	0,1932	0,9481	0,1653	0,7043	**0,0407**	0,0724	0,1290	0,0961	0,1504	0,6968
Schwere Dermale UE (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,3284	0,3599	0,9534	0,3105	0,8822	0,3771	0,8163	0,3325	0,6550	**0,0305**	0,9999	0,4770
Schwere Dermale UE (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,2860	0,3455	0,9575	0,3179	0,8854	0,3516	0,8203	0,3025	0,6195	**0,0264**	0,9998	0,4881
Diarrhoe/Kolitis (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,6014	0,8092	0,9470	0,0895	0,2493	0,9593	0,2171	0,5751	0,4391	0,9605	0,5717	0,7224
Diarrhoe/Kolitis (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,4578	0,6607	0,9991	0,0804	0,1995	0,8404	0,2609	0,6497	0,4276	0,8075	0,7638	0,8280
Schwere Diarrhoe/Kolitis (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,9478	0,9881	0,9093	0,6289	0,6605	0,6368	0,8868	0,6119	0,8646	0,1912	0,3533	0,9745
Schwere Diarrhoe/Kolitis (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,9827	0,9633	0,8769	0,6898	0,4752	0,5489	0,9976	0,6428	0,8841	0,1416	0,3559	0,7849
Hepatitis (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,5959	0,7697	0,1549	0,3276	0,6754	0,0506	0,8549	0,6011	0,7217	0,0596	0,9827	0,6501

Endpunkt Studie	**Alter**		**Geographische Region**	**Ethnische Zugehörigkeit**	**Ethnizität**	**Geschlecht**	**KPS**	**IMDC-Risikoprofil zu Studienbeginn**		**Zeit von der Erstdiagnose bis zur Randomisierung**	**LDH**	**Hämoglobin**
	Kategorie 1	**Kategorie 2**						**IRT**	**CRF**			
Hepatitis (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,5978	0,6435	0,2062	0,2951	0,9787	**0,0490**	0,9963	0,8185	0,7534	0,0821	0,9901	0,6382
Schwere Hepatitis (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,3720	0,8610	0,9701	0,3053	0,4138	0,8186	0,9486	0,6816	0,8667	0,2933	0,9992	0,3433
Schilddrüsenunterfunktion (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,7596	0,3697	0,0734	0,5386	0,1242	0,8560	0,5742	0,2283	0,5917	0,8066	0,9823	0,9543
Schilddrüsenunterfunktion (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,6341	0,3271	0,0581	0,4123	0,0874	0,9928	0,6126	0,3439	0,7392	0,8002	0,9985	0,9451
Schilddrüsenunterfunktion/ Thyreoiditis (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,6914	0,3568	0,0899	0,6921	0,0998	0,8064	0,6163	0,3138	0,7123	0,9688	0,9783	0,8811
Schilddrüsenunterfunktion/ Thyreoiditis (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,5723	0,3110	0,0714	0,5443	0,0693	0,9566	0,6550	0,4519	0,8450	0,9600	0,9973	0,9829
Nephritis und Nierenfunktionsstörung (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,3122	0,4253	0,4559	0,9230	0,1181	0,2459	0,8222	0,5706	0,7304	0,0777	0,9179	0,5167
Nephritis und Nierenfunktionsstörung (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,2222	0,3093	0,7648	0,9736	0,3120	0,2218	0,7419	0,3595	0,5254	0,0890	0,9200	0,3563
Ausschlag (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,5499	0,8114	0,5791	0,7760	0,8320	**0,0183**	0,2793	0,7021	0,8704	0,1328	0,8396	0,6040
Ausschlag (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,5649	0,7570	0,5834	0,7499	0,8131	**0,0131**	0,2865	0,6946	0,8646	0,1130	0,7492	0,6859

Endpunkt Studie	**Alter**		**Geographische Region**	**Ethnische Zugehörigkeit**	**Ethnizität**	**Geschlecht**	**KPS**	**IMDC-Risikoprofil zu Studienbeginn**		**Zeit von der Erstdiagnose bis zur Randomisierung**	**LDH**	**Hämoglobin**
	Kategorie 1	**Kategorie 2**						**IRT**	**CRF**			
UE SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,4563	0,5785	0,8893	0,9662	0,4787	0,4539	0,3203	0,3217	0,6486	0,4749	0,5551	0,9885
UE SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,6040	0,8667	0,7618	0,8448	0,4501	0,5245	0,2527	0,2928	0,6078	0,5326	0,8152	0,9330
UE PT Anämie (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,7258	0,9160	0,5337	0,8588	0,3906	0,5772	0,7071	0,3606	0,8341	0,5319	0,2526	0,3862
UE PT Anämie (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,8678	0,9161	0,7431	0,8111	0,4594	0,7928	0,5270	0,4308	0,8960	0,6108	0,5315	0,4643
UE PT Neutropenie (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,7292	0,9794	0,8291	0,9882	0,9809	0,9197	0,1313	0,9861	0,8012	0,9999	0,9476	0,6702
UE PT Neutropenie (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,6722	0,9906	0,8309	0,9881	0,9810	0,9123	0,1318	0,9861	0,8144	0,9700	0,9674	0,6490
UE Thrombozytopenie (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,6750	0,8437	0,3833	0,4112	0,1633	0,4283	0,4349	0,9845	0,9998	0,7545	0,9991	0,4168
UE Thrombozytopenie (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,7173	0,8625	0,3735	0,4240	0,1651	0,4261	0,4355	0,9846	0,9998	0,7951	1,0000	0,4063
UE SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,0901	0,2503	**0,0122**	**0,0014**	0,2369	0,8896	0,7443	0,7631	0,6712	0,2924	0,3223	0,8243
UE PT Abdominalschmerz (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,2706	0,9085	0,4490	0,6881	0,5324	0,1501	0,1448	0,5107	0,7174	0,4009	0,9915	**0,0209**

Endpunkt Studie	**Alter**		**Geographische Region**	**Ethnische Zugehörigkeit**	**Ethnizität**	**Geschlecht**	**KPS**	**IMDC-Risikoprofil zu Studienbeginn**		**Zeit von der Erstdiagnose bis zur Randomisierung**	**LDH**	**Hämoglobin**
	Kategorie 1	**Kategorie 2**						**IRT**	**CRF**			
UE PT Abdominalschmerz (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,3856	0,9900	0,4656	0,9986	0,4917	0,1349	0,0995	0,7274	0,8786	0,5295	0,9589	0,0552
UE PT Dyspepsie (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,3175	0,6066	0,4722	0,6347	0,5931	0,5703	0,4794	0,8016	0,9537	0,7850	0,9372	0,8757
UE PT Dyspepsie (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,2665	0,5365	0,4934	0,5105	0,5596	0,6175	0,5402	0,6376	0,8722	0,8987	0,9032	0,9743
UE PT Gastroösophageale Refluxerkrankung (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,1472	0,3087	0,3834	0,4448	0,7261	0,4774	0,1263	0,6724	0,9082	0,4133	0,8325	0,6688
UE PT Gastroösophageale Refluxerkrankung (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,1375	0,2950	0,3771	0,4338	0,7209	0,4983	0,1262	0,7079	0,9247	0,4013	0,8557	0,6617
UE PT Stomatitis (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	**0,0443**	0,1089	0,2079	0,5298	0,3391	0,6340	0,8860	0,6817	0,7658	0,0795	0,3418	0,5565
UE PT Stomatitis (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,0530	0,1280	0,2166	0,4614	0,3597	0,5547	0,9775	0,6031	0,7016	0,0907	0,3138	0,4222
UE SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,1745	0,3617	**0,0023**	0,8075	0,5746	0,7355	0,1044	0,7810	0,0840	0,6367	0,9118	0,9072
UE SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,2197	0,4112	**0,0031**	0,9538	0,4785	0,6851	0,1051	0,8176	0,0815	0,5463	0,9290	0,9917
UE SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,8871	0,9220	0,1655	0,6016	0,5085	0,6197	0,0992	0,1657	0,4542	0,5142	0,5804	0,4882

Endpunkt Studie	**Alter**		**Geographische Region**	**Ethnische Zugehörigkeit**	**Ethnizität**	**Geschlecht**	**KPS**	**IMDC-Risikoprofil zu Studienbeginn**		**Zeit von der Erstdiagnose bis zur Randomisierung**	**LDH**	**Hämoglobin**
	Kategorie 1	**Kategorie 2**						**IRT**	**CRF**			
UE PT Infektion der oberen Atemwege (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,7589	0,8731	0,1247	0,0759	0,6685	0,2041	0,6624	0,6638	0,9683	0,1065	0,9999	0,7021
UE SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,6419	0,7723	0,3861	0,6195	0,5242	0,8388	0,6531	0,4235	0,7984	0,6823	0,9998	0,1155
UE SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,6767	0,8319	0,1986	0,7489	0,8672	0,8846	0,7714	0,5652	0,9032	0,7310	0,9998	0,1113
UE PT Alaninaminotransferase erhöht (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,0544	0,2183	0,4325	0,2518	0,8066	0,2445	0,3971	0,7115	0,9628	0,4753	0,9771	0,4892
UE PT Alaninaminotransferase erhöht (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	**0,0493**	0,2025	0,5657	0,4321	0,9109	0,2929	0,3381	0,4862	0,8371	0,5251	0,9949	0,3786
UE PT Aspartataminotransferase erhöht (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,1856	0,6021	0,9879	0,9084	0,7977	**0,0297**	0,5978	0,8856	0,9988	0,3671	0,9962	0,3214
UE PT Aspartataminotransferase erhöht (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,2729	0,7911	0,8097	0,9271	0,9204	**0,0261**	0,7031	0,9549	0,9986	0,3671	0,9059	0,4537
UE PT Lipase erhöht (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,3951	0,7065	**0,0207**	0,2337	0,7318	0,1233	0,8640	0,2838	0,4365	0,9792	0,9998	0,3887
UE PT Thrombozytenzahl erniedrigt (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,9913	0,9910	0,9813	0,3767	0,6309	0,8140	0,8955	0,6378	0,9001	0,7103	0,9999	0,1865
UE PT Thrombozytenzahl erniedrigt (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,9665	0,9963	0,9812	0,3693	0,6343	0,8312	0,9007	0,6313	0,8961	0,6918	0,9999	0,1870

Endpunkt Studie	**Alter**		**Geographische Region**	**Ethnische Zugehörigkeit**	**Ethnizität**	**Geschlecht**	**KPS**	**IMDC-Risikoprofil zu Studienbeginn**		**Zeit von der Erstdiagnose bis zur Randomisierung**	**LDH**	**Hämoglobin**
	Kategorie 1	**Kategorie 2**						**IRT**	**CRF**			
UE SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,1346	0,1773	0,4803	0,7545	**0,0448**	0,2526	0,2585	0,2478	0,4684	0,4370	0,5863	0,2141
UE PT Hypomagnesiämie (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,9647	0,8662	0,8500	0,9277	0,4978	0,8381	0,6684	0,6903	0,9443	0,3679	1,0000	0,9695
UE PT Hypomagnesiämie (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,9345	0,8124	0,8577	0,8985	0,5217	0,8123	0,6545	0,7871	0,9773	0,4164	1,0000	0,9712
UE PT Hypophosphatämie (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,4995	0,7718	0,0874	0,1121	0,6741	0,1320	0,4757	0,8958	0,9616	0,4716	0,9894	0,1330
UE PT Hypophosphatämie (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,4745	0,7483	0,0903	0,1120	0,6589	0,1360	0,4814	0,8470	0,9668	0,4499	0,9821	0,1322
UE PT Arthralgie (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,2459	0,4680	0,2046	0,6756	0,9891	0,0585	0,8554	0,8499	0,9998	0,1289	1,0000	0,2933
UE PT Dysphonie (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,5740	0,8266	0,8008	0,7865	0,9452	0,1487	0,4445	0,6473	0,9310	0,7460	0,9999	0,3252
UE PT Dysphonie (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,6560	0,8754	0,8304	0,7059	0,9695	0,1437	0,4134	0,6589	0,9369	0,7021	0,9999	0,2952
UE PT Pruritus (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,0670	0,3911	0,8033	0,5440	0,7668	0,0754	0,8372	0,3329	0,5995	0,2370	0,9998	0,3168
UE PT Pruritus (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	**0,0455**	0,3085	0,5945	0,6173	0,6314	0,1120	0,6824	0,2561	0,4999	0,2128	0,9999	0,2308

Endpunkt Studie	**Alter**		**Geographische Region**	**Ethnische Zugehörigkeit**	**Ethnizität**	**Geschlecht**	**KPS**	**IMDC-Risikoprofil zu Studienbeginn**		**Zeit von der Erstdiagnose bis zur Randomisierung**	**LDH**	**Hämoglobin**
	Kategorie 1	**Kategorie 2**						**IRT**	**CRF**			
UE PT Ausschlag (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,3105	0,4908	0,9441	0,2570	0,7040	**0,0478**	0,2157	0,6917	0,9119	0,0969	0,9998	0,2957
UE PT Ausschlag (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,2847	0,4244	0,9820	0,2231	0,6865	0,0543	0,2247	0,6898	0,9100	0,0838	0,9998	0,2744
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,7723	0,9619	0,6824	0,6424	0,1998	0,7952	0,3430	0,8014	0,9129	0,2891	0,9998	0,3690
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,6838	0,4657	0,4107	0,1963	0,1594	0,7213	0,2138	0,7030	0,9658	0,2314	0,7952	0,2263
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,5833	0,2720	0,9904	0,6000	0,5065	0,7268	0,4079	0,8212	0,9763	0,1379	0,9999	0,6349
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,3036	0,1281	0,9942	0,9107	0,3678	0,8171	0,9019	0,7955	0,9656	0,1578	0,9998	0,8373
Schwerwiegende UE SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,5856	0,6601	0,3563	0,4703	0,9581	0,5191	0,3955	0,8139	0,9591	0,4546	0,9614	0,8060
Datenschnitt vom 30.03.2020												
Gesamtüberleben												
CheckMate 9ER	0,1174	0,2154	0,2327	0,2486	**0,0027**	0,6228	0,4566	0,0546	0,2704	0,8898	0,1549	0,5193
Progressionsfreies Überleben												
CheckMate 9ER	0,1102	0,0921	0,4529	0,0778	0,0856	0,5486	0,5473	0,1025	0,2426	0,9584	**0,0355**	0,9326

Endpunkt Studie	**Alter**		**Geographische Region**	**Ethnische Zugehörigkeit**	**Ethnizität**	**Geschlecht**	**KPS**	**IMDC-Risikoprofil zu Studienbeginn**		**Zeit von der Erstdiagnose bis zur Randomisierung**	**LDH**	**Hämoglobin**
	Kategorie 1	**Kategorie 2**						**IRT**	**CRF**			
EQ-5D-3L Index												
CheckMate 9ER	**0,0089**	**0,0358**	0,5590	**0,0282**	0,2439	0,6742	0,2330	**0,0394**	0,0548	0,9645	n.b.	0,5954
EQ-5D VAS												
CheckMate 9ER	**0,0376**	**0,0344**	0,8227	0,4284	0,2795	0,5312	0,2912	0,1537	0,2699	0,3424	0,2230	0,6314
FKSI-19												
CheckMate 9ER	0,5484	0,6364	0,4236	0,1229	0,1160	0,2741	0,0795	0,1247	0,1185	0,2824	0,6207	0,3460
FKSI-DRS												
CheckMate 9ER	0,4617	0,6206	0,7445	0,7648	0,7009	0,1642	0,1015	**0,0265**	**0,0073**	0,5539	0,0740	0,9033

Verträglichkeitsendpunkte zum Datenschnitt 30.03.2020 finden sich in Anhang 4-H.

Abkürzungen: CRF: Case Report Form; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D-3L: European Quality of Life 5 Dimensions-3 level questionnaire; EQ-5D VAS: European Quality of Life 5 Dimensions Visual Analogue Scale; FKSI: Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index; FKSI-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index-Disease-Related Symptom Subscale; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; IRT: Interactive Response Technology; KPS: Karnofsky Performance Status; LDH: L-Lactatdehydrogenase; n.b.: nicht berechenbar; n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Tabelle 4-52: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für CheckMate 9ER (2)

Endpunkt Studie	**Korrigiertes Kalzium**	**Absolute Neutrophilenzahl**	**Thrombozytenzahl**	**Alkalische Phosphatase**	**Vorausgegangene Nephrektomie**	**Vorausgegangene Strahlentherapie**	**PD-L1+ Status**			**Sarkomatoide Merkmale**	**Stadium bei Erstdiagnose**	**Knochenmetastasen**
							Grenzwert 1 %	**Grenzwert 5 %**	**Grenzwert 10 %**			
Gesamtpopulation												
Datenschnitt vom 10.09.2020												
Gesamtüberleben												
CheckMate 9ER	0,5964	0,3053	**0,0065**	0,9951	0,1069	0,6427	0,0969	0,2702	0,2689	0,1487	0,9488	0,9887
Progressionsfreies Überleben												
CheckMate 9ER	0,9851	0,0712	0,2072	0,8792	0,3125	0,8111	**0,0358**	**0,0167**	**0,0410**	0,3950	0,9684	0,0786
EQ-5D-3L Index												
CheckMate 9ER	0,0646	0,9859	**0,0104**	n.b.	0,4196	0,6421	0,9805	0,7202	0,6147	0,5965	0,0516	n.b.
EQ-5D VAS												
CheckMate 9ER	0,0777	0,3056	n.b.	0,3749	0,7778	0,6012	0,8082	0,3176	0,0948	0,4974	0,4618	0,9211
FKSI-19												
CheckMate 9ER	0,2170	0,0963	**<0,0001**	0,4036	0,7238	0,0760	0,2971	0,2660	0,1371	0,0634	0,6455	0,8001
FKSI-DRS												
CheckMate 9ER	0,6131	**0,0420**	**<0,0001**	0,3010	0,6212	0,0659	0,3586	0,3522	0,0616	0,1105	0,5514	n.b.
UE ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung												
Nachverfolgungsperiode: 30 Tage												
CheckMate 9ER	0,6085	0,1917	0,0711	0,6044	0,8563	0,2631	0,7141	0,7059	0,7119	0,2311	0,2385	0,3796
Nachverfolgungsperiode: 100 Tage												
CheckMate 9ER	0,5828	0,2038	0,0700	0,6582	0,9039	0,2234	0,7071	0,7135	0,7110	0,2973	0,2519	0,3479

Endpunkt Studie	**Korrigiertes Kalzium**	**Absolute Neutrophilenzahl**	**Thrombozytenzahl**	**Alkalische Phosphatase**	**Vorausgegangene Nephrektomie**	**Vorausgegangene Strahlentherapie**	**PD-L1+ Status**			**Sarkomatoide Merkmale**	**Stadium bei Erstdiagnose**	**Knochenmetastasen**
							Grenzwert 1 %	**Grenzwert 5 %**	**Grenzwert 10 %**			
SUE ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung												
Nachverfolgungsperiode: 30 Tage												
CheckMate 9ER	**0,0415**	0,1275	0,9871	0,4409	0,3156	0,5680	0,7505	0,1695	0,1716	0,6153	0,4649	0,3699
Nachverfolgungsperiode: 100 Tage												
CheckMate 9ER	0,0812	0,0984	0,5627	0,6604	0,5082	0,4382	0,8481	0,1676	0,2232	0,3878	0,4457	0,3488
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung												
Nachverfolgungsperiode: 30 Tage												
CheckMate 9ER	0,6625	0,3848	0,4582	0,8792	0,5739	0,2170	0,7787	0,4903	0,2768	0,5642	0,0825	0,6402
Nachverfolgungsperiode: 100 Tage												
CheckMate 9ER	0,7369	0,3490	0,4412	0,9626	0,5821	0,2919	0,9013	0,7150	0,3830	0,6512	0,1213	0,8834
UE, die zum Therapieabbruch führten ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung												
Nachverfolgungsperiode: 30 Tage												
CheckMate 9ER	0,1528	0,1246	0,9830	0,6350	0,0699	0,8756	0,7156	0,2126	0,2873	0,5287	0,9601	0,8418
Nachverfolgungsperiode: 100 Tage												
CheckMate 9ER	0,2279	0,1841	0,9990	0,5884	0,1216	0,9805	0,5157	0,1682	0,2054	0,6082	0,9008	0,6159
UE mit Erfassung der Progression der Grunderkrankung												
Nachverfolgungsperiode: 30 Tage												
CheckMate 9ER	0,6237	0,1909	0,0712	0,6181	0,8624	0,2615	0,7178	0,7022	0,7156	0,2329	0,2364	0,3921
Nachverfolgungsperiode: 100 Tage												
CheckMate 9ER	0,5963	0,2030	0,0700	0,6717	0,9100	0,2220	0,7110	0,7117	0,7129	0,2992	0,2500	0,3596

Endpunkt Studie	**Korrigiertes Kalzium**	**Absolute Neutrophilenzahl**	**Thrombozytenzahl**	**Alkalische Phosphatase**	**Vorausgegangene Nephrektomie**	**Vorausgegangene Strahlentherapie**	**PD-L1+ Status**			**Sarkomatoide Merkmale**	**Stadium bei Erstdiagnose**	**Knochenmetastasen**
							Grenzwert 1 %	**Grenzwert 5 %**	**Grenzwert 10 %**			
SUE mit Erfassung der Progression der Grunderkrankung												
Nachverfolgungsperiode: 30 Tage												
CheckMate 9ER	0,0637	**0,0487**	0,9863	0,3105	0,1711	0,5319	0,8060	0,3027	0,3466	0,3933	0,5073	0,5700
Nachverfolgungsperiode: 100 Tage												
CheckMate 9ER	0,1158	**0,0464**	0,5371	0,5829	0,1821	0,6433	0,9556	0,4307	0,5641	0,2932	0,4715	0,4461
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) mit Erfassung der Progression der Grunderkrankung												
Nachverfolgungsperiode: 30 Tage												
CheckMate 9ER	0,6691	0,2264	0,4334	0,8282	0,3269	0,1531	0,6999	0,5422	0,2780	0,5905	0,1146	0,5592
Nachverfolgungsperiode: 100 Tage												
CheckMate 9ER	0,7256	0,1587	0,4369	0,9493	0,3222	0,2017	0,8369	0,6748	0,3363	0,8093	0,1539	0,6883
UE, die zum Therapieabbruch führten, mit Erfassung der Progression der Grunderkrankung												
Nachverfolgungsperiode: 30 Tage												
CheckMate 9ER	0,2072	0,2227	0,9200	0,5157	0,0623	0,9884	0,6246	0,1039	0,2282	0,9309	0,9727	0,8311
Nachverfolgungsperiode: 100 Tage												
CheckMate 9ER	0,3062	0,3104	0,9593	0,4800	0,1024	0,8546	0,5238	0,0943	0,1824	0,9456	0,9828	0,6006
Endokrine UE (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,8062	0,8161	0,5053	0,9975	0,9592	0,2431	0,2105	0,9149	0,9526	0,9046	0,9075	0,0805
Endokrine UE (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,7724	0,8111	0,5335	0,9976	0,9623	0,2309	0,2750	0,9598	0,9739	0,9489	0,9142	0,0731
Gastrointestinale UE (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,1136	0,3433	0,5379	0,3177	0,5113	0,6826	0,8442	0,8066	0,8426	0,6626	0,4963	0,6384

Endpunkt Studie	**Korrigiertes Kalzium**	**Absolute Neutrophilenzahl**	**Thrombozytenzahl**	**Alkalische Phosphatase**	**Vorausgegangene Nephrektomie**	**Vorausgegangene Strahlentherapie**	**PD-L1+ Status**			**Sarkomatoide Merkmale**	**Stadium bei Erstdiagnose**	**Knochenmetastasen**
							Grenzwert 1 %	**Grenzwert 5 %**	**Grenzwert 10 %**			
Gastrointestinale UE (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,1001	0,3401	0,4729	0,3388	0,5687	0,4977	0,8642	0,8425	0,8693	0,5355	0,4269	0,4180
Schwere Gastrointestinale UE (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,6753	0,9877	0,9160	0,9052	0,8989	0,8374	0,4056	0,6581	0,5868	0,8683	0,6590	0,7496
Schwere Gastrointestinale UE (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,5596	0,9868	0,9346	0,8937	0,9042	0,8299	0,6931	0,9483	0,5813	0,5729	0,4799	0,7913
Hepatische UE (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,5465	0,6428	0,9524	0,8465	0,9581	0,8758	0,4398	0,1115	0,1644	0,6114	0,4396	0,0775
Hepatische UE (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,6460	0,5793	0,9912	0,7249	0,9129	0,8850	0,5032	0,1666	0,2652	0,6182	0,4273	0,0971
Schwere Hepatische UE (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	**0,0429**	0,4945	0,6137	0,6029	0,5137	0,5943	0,9998	0,9999	0,9997	0,7701	0,9398	0,0996
Schwere Hepatische UE (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,0744	0,7031	0,5321	0,2062	0,7918	0,5614	0,2646	0,5293	0,4864	0,5721	0,8945	0,1154
Renale UE (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	**0,0210**	0,6031	0,7637	0,4527	0,6817	0,7932	0,5714	0,6146	0,6187	0,9701	0,3895	0,3877
Renale UE (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	**0,0296**	0,6138	0,7420	0,4010	0,9395	0,6268	0,5608	0,6654	0,6662	0,9823	0,3737	0,4263
Dermale UE (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,8410	0,2186	**0,0005**	0,2542	0,2744	0,8222	0,5848	0,7877	0,8357	0,7801	0,4327	0,5183

Endpunkt Studie	**Korrigiertes Kalzium**	**Absolute Neutrophilenzahl**	**Thrombozytenzahl**	**Alkalische Phosphatase**	**Vorausgegangene Nephrektomie**	**Vorausgegangene Strahlentherapie**	**PD-L1+ Status**			**Sarkomatoide Merkmale**	**Stadium bei Erstdiagnose**	**Knochenmetastasen**
							Grenzwert 1 %	**Grenzwert 5 %**	**Grenzwert 10 %**			
Dermale UE (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,8234	0,1689	**0,0006**	0,1540	0,3385	0,6368	0,6138	0,8469	0,8713	0,7628	0,6181	0,5098
Schwere Dermale UE (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,5616	0,4799	0,9953	0,2403	0,7717	0,6947	0,5753	0,6636	0,9852	0,1555	0,3881	0,4195
Schwere Dermale UE (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,5192	0,4428	0,9847	0,2284	0,7712	0,7639	0,5379	0,6094	0,9762	0,1332	0,3801	0,3780
Diarrhoe/Kolitis (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,1142	0,3430	0,5347	0,3204	0,5177	0,6792	0,8459	0,8065	0,8430	0,6640	0,4902	0,6348
Diarrhoe/Kolitis (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,1005	0,3396	0,4701	0,3417	0,5752	0,4941	0,8664	0,8427	0,8701	0,5375	0,4211	0,4145
Schwere Diarrhoe/Kolitis (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,6753	0,9877	0,9160	0,9052	0,8989	0,8374	0,4056	0,6581	0,5868	0,8683	0,6590	0,7496
Schwere Diarrhoe/Kolitis (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,5596	0,9868	0,9346	0,8937	0,9042	0,8299	0,6931	0,9483	0,5813	0,5729	0,4799	0,7913
Hepatitis (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,6807	0,7770	0,9484	0,7273	0,9534	0,6113	0,4754	0,3123	0,3515	0,8649	0,1762	**0,0379**
Hepatitis (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,6721	0,7001	0,9942	0,4629	0,9605	0,6338	0,5142	0,3958	0,4577	0,8612	0,2062	**0,0495**
Schwere Hepatitis (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,1292	0,5701	0,9698	0,7621	0,9582	0,3106	0,9998	0,9999	0,9999	0,5446	0,8861	0,2434

Endpunkt Studie	**Korrigiertes Kalzium**	**Absolute Neutrophilenzahl**	**Thrombozytenzahl**	**Alkalische Phosphatase**	**Vorausgegangene Nephrektomie**	**Vorausgegangene Strahlentherapie**	**PD-L1+ Status**			**Sarkomatoide Merkmale**	**Stadium bei Erstdiagnose**	**Knochenmetastasen**
							Grenzwert 1 %	**Grenzwert 5 %**	**Grenzwert 10 %**			
Schwere Hepatitis (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,2102	0,6937	0,9366	0,4409	0,8807	0,2266	0,4407	0,7747	0,7387	0,4353	0,8649	0,4055
Schilddrüsenüberfunktion (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,9861	0,4354	0,9999	0,7130	0,7469	0,9859	0,6957	0,9038	0,9997	0,9998	0,9044	0,4832
Schilddrüsenüberfunktion (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,9842	0,4495	0,9999	0,7040	0,7563	0,9856	0,6873	0,8960	0,9996	0,9998	0,9023	0,4648
Schilddrüsenunterfunktion (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,7745	0,8317	0,7336	0,9377	0,5864	0,5536	0,6372	0,9907	0,9889	0,9885	0,4389	0,2683
Schilddrüsenunterfunktion (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,7387	0,8588	0,7040	0,9112	0,5945	0,5238	0,6050	0,9882	0,9865	0,9861	0,5214	0,2143
Schilddrüsenunterfunktion/ Thyreoiditis (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,8402	0,7592	0,8653	0,9557	0,5395	0,5851	0,7371	0,9721	0,9936	0,9193	0,4909	0,2845
Schilddrüsenunterfunktion/ Thyreoiditis (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,7797	0,7373	0,8373	0,9327	0,5482	0,5536	0,7021	0,9960	0,9811	0,9392	0,5755	0,2284
Nephritis und Nierenfunktionsstörung (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	**0,0223**	0,5955	0,7732	0,4819	0,6452	0,7655	0,6027	0,6057	0,6091	0,9737	0,3449	0,3657
Nephritis und Nierenfunktionsstörung (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	**0,0314**	0,6067	0,7511	0,4268	0,8992	0,6019	0,6047	0,6536	0,6537	0,9851	0,3291	0,4018
Ausschlag (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,2119	0,9701	0,7791	0,6187	0,3224	0,1575	0,7157	0,9922	0,6751	0,9646	0,7777	0,2610

Endpunkt Studie	**Korrigiertes Kalzium**	**Absolute Neutrophilenzahl**	**Thrombozytenzahl**	**Alkalische Phosphatase**	**Vorausgegangene Nephrektomie**	**Vorausgegangene Strahlentherapie**	**PD-L1+ Status**			**Sarkomatoide Merkmale**	**Stadium bei Erstdiagnose**	**Knochenmetastasen**
							Grenzwert 1 %	**Grenzwert 5 %**	**Grenzwert 10 %**			
Ausschlag (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,2720	0,9798	0,7610	0,5635	0,4554	0,1389	0,7767	0,9733	0,5725	0,9049	0,8704	0,1538
UE SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,9239	0,0589	0,7554	0,5017	0,2572	0,0508	0,7616	0,2317	0,5142	0,0887	0,7761	0,7736
UE SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,9867	**0,0480**	0,7557	0,5394	0,2520	**0,0214**	0,8175	0,3064	0,5733	0,0681	0,7515	0,9787
UE PT Anämie (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,5930	0,2507	0,4322	0,7386	0,0522	**0,0456**	0,6075	0,1326	0,3991	0,2231	0,4719	0,7949
UE PT Anämie (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,7036	0,1879	0,4340	0,7176	0,0530	**0,0268**	0,6582	0,2183	0,4897	0,1510	0,2901	0,5550
UE PT Neutropenie (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,6622	0,3653	0,7613	0,9130	0,8971	0,3537	0,6475	0,6464	0,6356	0,7034	0,9951	0,0996
UE PT Neutropenie (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,6699	0,3634	0,7697	0,9052	0,8910	0,3470	0,6761	0,6753	0,6674	0,7309	0,9961	0,0892
UE PT Thrombozytopenie (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,1694	0,4575	0,4758	0,9835	0,2122	0,9773	0,4362	0,5041	0,5355	0,3809	0,4817	0,5515
UE PT Thrombozytopenie (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,1530	0,4510	0,4632	0,9763	0,2106	0,9773	0,4519	0,5240	0,5447	0,4030	0,4689	0,5843
UE PT Schilddrüsenüberfunktion (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,9861	0,4354	0,9999	0,7130	0,7469	0,9859	0,6957	0,9038	0,9997	0,9998	0,9044	0,4832

Endpunkt Studie	**Korrigiertes Kalzium**	**Absolute Neutrophilenzahl**	**Thrombozytenzahl**	**Alkalische Phosphatase**	**Vorausgegangene Nephrektomie**	**Vorausgegangene Strahlentherapie**	**PD-L1+ Status**			**Sarkomatoide Merkmale**	**Stadium bei Erstdiagnose**	**Knochenmetastasen**
							Grenzwert 1 %	**Grenzwert 5 %**	**Grenzwert 10 %**			
UE PT Schilddrüsenüberfunktion (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,9842	0,4495	0,9999	0,7040	0,7563	0,9856	0,6873	0,8960	0,9996	0,9998	0,9023	0,4648
UE SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,9682	0,2264	0,2136	0,9192	0,9908	0,2125	0,6311	0,8960	0,8021	0,3674	0,0973	0,7899
UE SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,9865	0,3164	0,2509	0,9017	0,9892	0,1830	0,7625	0,9810	0,8964	0,3557	0,0873	0,9355
UE PT Dyspepsie (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,8230	0,8429	0,7577	0,3183	0,1638	0,5912	0,8983	0,7637	0,7981	0,2087	0,4474	0,8677
UE PT Dyspepsie (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,7376	0,8701	0,8087	0,3590	0,3019	0,5147	0,8319	0,7973	0,8225	0,2232	0,4646	0,7310
UE PT Gastroösophageale Refluxerkrankung (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,7654	0,7303	0,7097	0,4887	0,9211	0,5975	0,6999	0,6160	0,5729	0,4675	0,7442	0,3708
UE PT Gastroösophageale Refluxerkrankung (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,7412	0,7312	0,7041	0,4949	0,9294	0,5660	0,7081	0,6263	0,5956	0,4901	0,7401	0,4067
UE PT Übelkeit (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,5468	0,9407	0,6754	0,8106	0,9440	0,5498	0,4164	0,4363	0,4177	0,1513	0,5644	0,5430
UE PT Stomatitis (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,8614	0,2724	0,9572	1,0000	0,2938	0,7826	0,6613	0,4050	0,2461	0,9550	0,2831	0,3072
UE PT Stomatitis (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,7407	0,2615	0,9720	0,9888	0,3248	0,7071	0,6744	0,3427	0,2125	0,9286	0,2656	0,3799

Endpunkt Studie	**Korrigiertes Kalzium**	**Absolute Neutrophilenzahl**	**Thrombozytenzahl**	**Alkalische Phosphatase**	**Vorausgegangene Nephrektomie**	**Vorausgegangene Strahlentherapie**	**PD-L1+ Status**			**Sarkomatoide Merkmale**	**Stadium bei Erstdiagnose**	**Knochenmetastasen**
							Grenzwert 1 %	**Grenzwert 5 %**	**Grenzwert 10 %**			
UE PT Erbrechen (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,8460	0,2829	0,9787	0,9426	0,5828	0,4135	0,7732	0,9898	0,9288	**0,0378**	0,2330	0,8940
UE SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,6942	0,2968	0,5644	0,7540	0,4713	0,1714	0,3205	0,4426	0,3946	0,1997	0,9206	0,9602
UE SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,7599	0,2543	0,5404	0,8093	0,5109	0,0836	0,2302	0,3850	0,3249	0,2105	0,8376	0,9392
UE PT Ermüdung (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,6021	0,0528	0,9409	0,9953	0,3149	0,4950	0,6913	0,8182	0,5149	0,4186	0,6837	0,4961
UE PT Schleimhautentzündung (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,6021	0,0528	0,9409	0,9953	0,3149	0,4950	0,6913	0,8182	0,5149	0,4186	0,6837	0,4961
UE PT Schleimhautentzündung (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,1968	0,4498	0,4104	0,9891	0,6428	0,7083	0,7667	0,7228	0,7986	0,4384	0,8995	0,8891
UE SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	**0,0034**	0,1871	0,8526	0,9334	0,5749	**0,0380**	0,8330	0,8067	0,7263	0,0787	0,8886	0,6024
UE SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	**0,0049**	0,2157	0,8124	0,8452	0,5794	0,0769	0,8812	0,7497	0,7307	**0,0494**	0,8506	0,6978
UE PT Infektion der oberen Atemwege (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,2740	0,9827	0,7982	0,4305	0,5572	0,9836	0,8300	0,9402	0,7777	0,9981	0,8827	0,8801
UE SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,5749	0,9783	0,9966	0,9321	0,9019	0,2297	0,9880	0,8306	0,9011	**0,0439**	0,6508	0,6273

Endpunkt Studie	**Korrigiertes Kalzium**	**Absolute Neutrophilenzahl**	**Thrombozytenzahl**	**Alkalische Phosphatase**	**Vorausgegangene Nephrektomie**	**Vorausgegangene Strahlentherapie**	**PD-L1+ Status**			**Sarkomatoide Merkmale**	**Stadium bei Erstdiagnose**	**Knochenmetastasen**
							Grenzwert 1 %	**Grenzwert 5 %**	**Grenzwert 10 %**			
UE PT Alaninaminotransferase erhöht (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,9106	0,2655	0,9999	0,9420	0,3089	0,1488	0,7249	0,8298	0,8147	0,7216	0,5001	0,3143
UE PT Alaninaminotransferase erhöht (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,7867	0,2912	0,9975	0,8347	0,4818	0,1785	0,6669	0,7791	0,7830	0,6579	0,5951	0,2571
UE PT Aspartataminotransferase erhöht (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,4229	0,4071	0,6745	1,0000	0,5423	0,3738	0,7612	0,4837	0,6569	0,7603	0,6982	0,0805
UE PT Aspartataminotransferase erhöht (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,4818	0,4258	0,6431	0,9980	0,4503	0,5099	0,8176	0,5719	0,7525	0,8893	0,7391	0,1011
UE PT Neutrophilenzahl erniedrigt (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,4352	0,9995	0,9998	0,8767	0,4581	0,5571	0,8608	0,9965	0,8377	0,8311	0,9390	0,2285
UE PT Neutrophilenzahl erniedrigt (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,4275	0,9995	0,9998	0,8882	0,4573	0,5856	0,8736	0,9987	0,8424	0,8502	0,9376	0,2175
UE PT Thrombozytenzahl erniedrigt (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,6630	0,9821	0,9997	0,9382	0,1542	0,7243	0,8944	0,8532	0,9803	0,9937	0,9512	0,0827
UE PT Thrombozytenzahl erniedrigt (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,6624	0,9821	0,9997	0,9277	0,1503	0,7509	0,8793	0,8716	0,9832	0,9931	0,9554	0,0764
UE PT Gewicht erniedrigt (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,9057	0,9863	0,5745	0,9857	0,2673	0,6015	0,7389	0,8607	0,8797	0,9006	0,7004	0,5444
UE PT Gewicht erniedrigt (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,9061	0,9858	0,5818	0,9838	0,2837	0,7524	0,7891	0,8641	0,8611	0,8913	0,6651	0,5381

Endpunkt Studie	**Korrigiertes Kalzium**	**Absolute Neutrophilenzahl**	**Thrombozytenzahl**	**Alkalische Phosphatase**	**Vorausgegangene Nephrektomie**	**Vorausgegangene Strahlentherapie**	**PD-L1+ Status**			**Sarkomatoide Merkmale**	**Stadium bei Erstdiagnose**	**Knochenmetastasen**
							Grenzwert 1 %	**Grenzwert 5 %**	**Grenzwert 10 %**			
UE SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,0812	**0,0050**	0,6038	0,3707	0,9854	0,6403	0,6243	0,6242	0,6433	**0,0298**	0,6609	0,6967
UE SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,0601	**0,0057**	0,7377	0,2243	0,9714	0,5709	0,5782	0,6682	0,6686	**0,0485**	0,5814	0,6178
UE PT Hypomagnesiämie (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,8062	0,4108	0,7992	0,2055	0,2269	0,1899	0,5674	0,9345	0,8931	0,9998	0,6239	0,7044
UE PT Hypomagnesiämie (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,8163	0,4331	0,7413	0,2012	0,2248	0,2192	0,5534	0,9205	0,8890	0,9998	0,6363	0,7497
UE PT Hypophosphatämie (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,4618	0,7800	0,9998	0,9739	0,7770	0,8408	0,6656	0,8527	0,7413	0,4012	0,7339	0,7790
UE PT Hypophosphatämie (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,4835	0,7932	0,9998	0,9702	0,7701	0,8264	0,6693	0,8563	0,7292	0,4440	0,7268	0,7452
UE PT Arthralgie (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,8827	0,9337	0,9628	0,8909	0,2363	0,9691	0,5600	0,6173	0,2479	0,1891	0,1081	0,5589
UE PT Arthralgie (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,8676	0,9343	0,9566	0,8738	0,2232	0,9803	0,5770	0,6360	0,2704	0,1968	0,0948	0,5847
UE PT Myalgie (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,3497	0,9997	0,9462	0,9917	0,1050	0,4175	0,9877	0,5590	0,4748	0,8833	0,6231	0,1526
UE PT Myalgie (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,5261	0,9997	0,8432	0,9467	0,0961	0,4628	0,9999	0,7143	0,6774	0,9602	0,5504	0,1265

Endpunkt Studie	**Korrigiertes Kalzium**	**Absolute Neutrophilenzahl**	**Thrombozytenzahl**	**Alkalische Phosphatase**	**Vorausgegangene Nephrektomie**	**Vorausgegangene Strahlentherapie**	**PD-L1+ Status**			**Sarkomatoide Merkmale**	**Stadium bei Erstdiagnose**	**Knochenmetastasen**
							Grenzwert 1 %	**Grenzwert 5 %**	**Grenzwert 10 %**			
UE SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,7214	0,2178	0,5971	0,9697	0,4463	0,9024	0,6507	0,0541	0,0501	**0,0013**	0,8882	0,5486
UE PT Dysphonie (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,7792	0,9831	0,9998	0,9998	0,6532	0,5096	0,9998	0,9736	0,9997	0,1739	0,9134	0,5028
UE PT Dysphonie (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,7982	0,9829	0,9998	0,9998	0,7111	0,5053	0,9945	0,9772	0,9997	0,1652	0,9167	0,4941
UE PT Schmerzen im Oropharynx (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,7981	0,9859	0,9994	0,9657	0,7122	0,8536	0,5489	0,7395	0,8036	0,5939	0,4501	0,0805
UE PT Schmerzen im Oropharynx (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,7692	0,9857	0,9986	0,9531	0,6794	0,8708	0,4739	0,6761	0,7777	0,5965	0,4986	0,0772
UE SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,7671	0,1079	**0,0008**	0,0672	0,8419	0,5330	0,7549	0,8305	0,7029	0,4652	0,6245	0,4596
UE PT Pruritus (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,8790	0,9814	0,9783	0,4327	0,4410	0,5675	0,9692	0,7851	0,9965	0,0849	0,8281	0,6757
UE PT Pruritus (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,9993	0,9809	0,9589	0,5278	0,7486	0,5098	0,7937	0,4295	0,9907	**0,0320**	0,6923	0,9343
UE PT Ausschlag (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,1826	0,9779	0,9994	0,2122	0,5419	0,2039	0,2822	0,7473	0,9178	0,8173	0,5091	0,7085
UE PT Ausschlag (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,1958	0,9775	0,9996	0,2136	0,5580	0,2001	0,2903	0,7462	0,9257	0,8242	0,4672	0,6894

Endpunkt Studie	**Korrigiertes Kalzium**	**Absolute Neutrophilenzahl**	**Thrombozytenzahl**	**Alkalische Phosphatase**	**Vorausgegangene Nephrektomie**	**Vorausgegangene Strahlentherapie**	**PD-L1+ Status**			**Sarkomatoide Merkmale**	**Stadium bei Erstdiagnose**	**Knochenmetastasen**
							Grenzwert 1 %	**Grenzwert 5 %**	**Grenzwert 10 %**			
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,9510	0,2519	0,7070	0,5074	**0,0003**	0,4132	0,6185	0,6530	0,6573	0,8676	0,3772	0,7703
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,9993	0,2974	0,7749	0,7195	**0,0003**	0,7878	0,7089	0,7054	0,6966	0,9999	0,2473	0,5598
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,3780	0,3730	0,7914	0,1492	0,2346	0,6125	0,8443	0,1574	0,2561	0,5667	0,8010	0,6248
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,2119	0,5698	0,6193	0,1210	0,1553	0,6164	0,9007	0,1258	0,1875	0,4348	0,9336	0,9871
Datenschnitt vom 30.03.2020												
Gesamtüberleben												
CheckMate 9ER	0,6633	0,3620	**0,0421**	0,9094	0,1422	0,6430	0,3197	0,4121	0,4534	0,2890	0,9845	0,7875
Progressionsfreies Überleben												
CheckMate 9ER	0,8709	0,1368	0,4118	0,9478	0,1675	0,3335	0,0511	**0,0193**	**0,0354**	0,3981	0,8517	**0,0240**
EQ-5D-3L Index												
CheckMate 9ER	0,0714	0,9284	**0,0100**	0,7352	0,1801	0,8393	0,9099	0,6405	0,5555	0,5751	0,3034	0,5599
EQ-5D VAS												
CheckMate 9ER	0,0886	0,2818	0,1756	0,1555	0,7870	0,4998	0,5506	0,2931	0,1470	n.b.	0,4131	0,9410
FKSI-19												
CheckMate 9ER	0,3057	0,0878	**<0,0001**	0,3539	0,7638	**0,0269**	0,2271	0,2136	0,1611	0,0624	0,7229	0,6547
FKSI-DRS												
CheckMate 9ER	n.b.	0,0355	**<0,0001**	n.b.	0,4004	0,0720	0,2597	0,2414	0,0761	0,0904	0,5319	0,9829

Endpunkt Studie	**Korrigiertes Kalzium**	**Absolute Neutrophilenzahl**	**Thrombozytenzahl**	**Alkalische Phosphatase**	**Vorausgegangene Nephrektomie**	**Vorausgegangene Strahlentherapie**	**PD-L1+ Status**			**Sarkomatoide Merkmale**	**Stadium bei Erstdiagnose**	**Knochenmetastasen**
							Grenzwert 1 %	**Grenzwert 5 %**	**Grenzwert 10 %**			
Subpopulation D1												
Datenschnitt vom 10.09.2020												
Gesamtüberleben												
CheckMate 9ER	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,7645	0,9882	0,4985	n.d.	n.d.	n.d.	0,7069	n.d.
Progressionsfreies Überleben												
CheckMate 9ER	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,3539	0,2358	**0,0465**	n.d.	n.d.	n.d.	0,8386	n.d.
EQ-5D-3L Index												
CheckMate 9ER	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,2638	n.b.	n.b.	n.d.	n.d.	n.d.	0,7462	n.d.
EQ-5D VAS												
CheckMate 9ER	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,5225	n.b.	n.b.	n.d.	n.d.	n.d.	0,1792	n.d.
FKSI-19												
CheckMate 9ER	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,2774	n.b.	n.b.	n.d.	n.d.	n.d.	0,4813	n.d.
FKSI-DRS												
CheckMate 9ER	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,3916	n.b.	n.b.	n.d.	n.d.	n.d.	0,2285	n.d.
UE ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung												
Nachverfolgungsperiode: 30 Tage												
CheckMate 9ER	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,3869	0,9639	0,0533	n.d.	n.d.	n.d.	0,4319	n.d.
Nachverfolgungsperiode: 100 Tage												
CheckMate 9ER	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,3869	0,9639	0,0533	n.d.	n.d.	n.d.	0,4319	n.d.

Endpunkt Studie	**Korrigiertes Kalzium**	**Absolute Neutrophilenzahl**	**Thrombozytenzahl**	**Alkalische Phosphatase**	**Vorausgegangene Nephrektomie**	**Vorausgegangene Strahlentherapie**	**PD-L1+ Status**			**Sarkomatoide Merkmale**	**Stadium bei Erstdiagnose**	**Knochenmetastasen**
							Grenzwert 1 %	**Grenzwert 5 %**	**Grenzwert 10 %**			
SUE ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung												
Nachverfolgungsperiode: 30 Tage												
CheckMate 9ER	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,9921	0,4366	0,9863	n.d.	n.d.	n.d.	0,9408	n.d.
Nachverfolgungsperiode: 100 Tage												
CheckMate 9ER	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,9118	0,7012	0,8681	n.d.	n.d.	n.d.	0,8367	n.d.
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung												
Nachverfolgungsperiode: 30 Tage												
CheckMate 9ER	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,9892	0,3472	0,9864	n.d.	n.d.	n.d.	0,0734	n.d.
Nachverfolgungsperiode: 100 Tage												
CheckMate 9ER	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,9805	0,3342	0,9924	n.d.	n.d.	n.d.	0,0774	n.d.
UE, die zum Therapieabbruch führten ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung												
Nachverfolgungsperiode: 30 Tage												
CheckMate 9ER	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,9897	0,7370	0,9999	n.d.	n.d.	n.d.	0,7633	n.d.
Nachverfolgungsperiode: 100 Tage												
CheckMate 9ER	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,9898	0,7252	0,9999	n.d.	n.d.	n.d.	0,7484	n.d.
UE mit Erfassung der Progression der Grunderkrankung												
Nachverfolgungsperiode: 30 Tage												
CheckMate 9ER	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,3869	0,9639	0,0533	n.d.	n.d.	n.d.	0,4319	n.d.
Nachverfolgungsperiode: 100 Tage												
CheckMate 9ER	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,3869	0,9639	0,0533	n.d.	n.d.	n.d.	0,4319	n.d.

Endpunkt Studie	Korrigiertes Kalzium	Absolute Neutrophilenzahl	Thrombozytenzahl	Alkalische Phosphatase	Vorausgegangene Nephrektomie	Vorausgegangene Strahlentherapie	PD-L1+ Status			Sarkomatoide Merkmale	Stadium bei Erstdiagnose	Knochenmetastasen
							Grenzwert 1 %	Grenzwert 5 %	Grenzwert 10 %			
SUE mit Erfassung der Progression der Grunderkrankung												
Nachverfolgungsperiode: 30 Tage												
CheckMate 9ER	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,8716	0,3608	0,6241	n.d.	n.d.	n.d.	0,9491	n.d.
Nachverfolgungsperiode: 100 Tage												
CheckMate 9ER	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,8097	0,5998	0,8070	n.d.	n.d.	n.d.	0,7203	n.d.
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) mit Erfassung der Progression der Grunderkrankung												
Nachverfolgungsperiode: 30 Tage												
CheckMate 9ER	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,9892	0,3472	0,9864	n.d.	n.d.	n.d.	0,0734	n.d.
Nachverfolgungsperiode: 100 Tage												
CheckMate 9ER	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,9835	0,3146	0,9502	n.d.	n.d.	n.d.	0,0858	n.d.
UE, die zum Therapieabbruch führten, mit Erfassung der Progression der Grunderkrankung												
Nachverfolgungsperiode: 30 Tage												
CheckMate 9ER	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,9887	0,9364	0,9921	n.d.	n.d.	n.d.	0,9248	n.d.
Nachverfolgungsperiode: 100 Tage												
CheckMate 9ER	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,9887	0,9306	0,9930	n.d.	n.d.	n.d.	0,9342	n.d.
Endokrine UE (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	**0,0154**	0,5668	**0,0141**	n.d.	n.d.	n.d.	0,5636	n.d.
Endokrine UE (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	**0,0145**	0,5546	**0,0125**	n.d.	n.d.	n.d.	0,5704	n.d.
Gastrointestinale UE (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,4520	0,3364	0,4407	n.d.	n.d.	n.d.	0,1129	n.d.

Endpunkt Studie	**Korrigiertes Kalzium**	**Absolute Neutrophilenzahl**	**Thrombozytenzahl**	**Alkalische Phosphatase**	**Vorausgegangene Nephrektomie**	**Vorausgegangene Strahlentherapie**	**PD-L1+ Status**			**Sarkomatoide Merkmale**	**Stadium bei Erstdiagnose**	**Knochenmetastasen**
							Grenzwert 1 %	**Grenzwert 5 %**	**Grenzwert 10 %**			
Gastrointestinale UE (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,4627	0,3452	0,2367	n.d.	n.d.	n.d.	0,0977	n.d.
Hepatische UE (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,3509	0,1199	0,8504	n.d.	n.d.	n.d.	0,6989	n.d.
Hepatische UE (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,3430	0,1097	0,8447	n.d.	n.d.	n.d.	0,7311	n.d.
Renale UE (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,2587	0,4523	0,7262	n.d.	n.d.	n.d.	0,5886	n.d.
Renale UE (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,2742	0,4558	0,7333	n.d.	n.d.	n.d.	0,6231	n.d.
Dermale UE (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,5132	**0,0376**	0,8718	n.d.	n.d.	n.d.	0,2893	n.d.
Dermale UE (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,6481	**0,0343**	0,7829	n.d.	n.d.	n.d.	0,1838	n.d.
Diarrhoe/Kolitis (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,4347	0,3415	0,4446	n.d.	n.d.	n.d.	0,1172	n.d.
Diarrhoe/Kolitis (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,4460	0,3497	0,2393	n.d.	n.d.	n.d.	0,1010	n.d.
Hepatitis (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,2230	0,3525	0,5546	n.d.	n.d.	n.d.	0,9258	n.d.

Endpunkt Studie	**Korrigiertes Kalzium**	**Absolute Neutrophilenzahl**	**Thrombozytenzahl**	**Alkalische Phosphatase**	**Vorausgegangene Nephrektomie**	**Vorausgegangene Strahlentherapie**	**PD-L1+ Status**			**Sarkomatoide Merkmale**	**Stadium bei Erstdiagnose**	**Knochenmetastasen**
							Grenzwert 1 %	**Grenzwert 5 %**	**Grenzwert 10 %**			
Hepatitis (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,2205	0,3282	0,5474	n.d.	n.d.	n.d.	0,9610	n.d.
Schilddrüsenunterfunktion (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,0695	0,9622	0,1056	n.d.	n.d.	n.d.	0,1687	n.d.
Schilddrüsenunterfunktion (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,0734	0,9249	0,0941	n.d.	n.d.	n.d.	0,1917	n.d.
Schilddrüsenunterfunktion/ Thyreoiditis (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,0710	0,9660	0,1059	n.d.	n.d.	n.d.	0,1646	n.d.
Schilddrüsenunterfunktion/ Thyreoiditis (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,0745	0,9280	0,0949	n.d.	n.d.	n.d.	0,1852	n.d.
Nephritis und Nierenfunktionsstörung (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,2070	0,3996	0,9389	n.d.	n.d.	n.d.	0,4984	n.d.
Nephritis und Nierenfunktionsstörung (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,2201	0,4057	0,9415	n.d.	n.d.	n.d.	0,5297	n.d.
UE SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,2013	0,4716	0,9965	n.d.	n.d.	n.d.	0,7285	n.d.
UE SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,2382	0,4403	0,9939	n.d.	n.d.	n.d.	0,7382	n.d.
UE PT Anämie (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,9121	0,3694	0,9634	n.d.	n.d.	n.d.	0,5102	n.d.

Endpunkt Studie	**Korrigiertes Kalzium**	**Absolute Neutrophilenzahl**	**Thrombozytenzahl**	**Alkalische Phosphatase**	**Vorausgegangene Nephrektomie**	**Vorausgegangene Strahlentherapie**	**PD-L1+ Status**			**Sarkomatoide Merkmale**	**Stadium bei Erstdiagnose**	**Knochenmetastasen**
							Grenzwert 1 %	**Grenzwert 5 %**	**Grenzwert 10 %**			
UE PT Anämie (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,9978	0,3359	0,9803	n.d.	n.d.	n.d.	0,5314	n.d.
UE Thrombozytopenie (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,5686	0,9912	0,9999	n.d.	n.d.	n.d.	0,4568	n.d.
UE Thrombozytopenie (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,6056	0,9911	0,9999	n.d.	n.d.	n.d.	0,4796	n.d.
UE SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,2889	0,8438	0,3630	n.d.	n.d.	n.d.	0,7399	n.d.
UE SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,3181	0,8919	0,3749	n.d.	n.d.	n.d.	0,8014	n.d.
UE PT Diarrhoe (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,4347	0,3415	0,4446	n.d.	n.d.	n.d.	0,1172	n.d.
UE PT Diarrhoe (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,4852	0,3283	0,3999	n.d.	n.d.	n.d.	0,0855	n.d.
UE PT Stomatitis (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,5608	0,2539	0,4350	n.d.	n.d.	n.d.	0,1349	n.d.
UE PT Stomatitis (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,5982	0,2717	0,4394	n.d.	n.d.	n.d.	0,1161	n.d.
UE SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,8314	0,9107	0,9396	n.d.	n.d.	n.d.	0,1103	n.d.

Endpunkt Studie	**Korrigiertes Kalzium**	**Absolute Neutrophilenzahl**	**Thrombozytenzahl**	**Alkalische Phosphatase**	**Vorausgegangene Nephrektomie**	**Vorausgegangene Strahlentherapie**	**PD-L1+ Status**			**Sarkomatoide Merkmale**	**Stadium bei Erstdiagnose**	**Knochenmetastasen**
							Grenzwert 1 %	**Grenzwert 5 %**	**Grenzwert 10 %**			
UE SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,8282	0,9120	0,9530	n.d.	n.d.	n.d.	0,1121	n.d.
UE PT Appetit vermindert (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,2386	0,9850	0,8687	n.d.	n.d.	n.d.	0,4410	n.d.
UE PT Appetit vermindert (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,2398	0,9849	0,8637	n.d.	n.d.	n.d.	0,4620	n.d.
Datenschnitt vom 30.03.2020												
Gesamtüberleben												
CheckMate 9ER	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,7060	0,9901	0,7852	n.d.	n.d.	n.d.	0,5357	n.d.
Progressionsfreies Überleben												
CheckMate 9ER	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,3339	0,2031	0,3786	n.d.	n.d.	n.d.	0,9316	n.d.
EQ-5D-3L Index												
CheckMate 9ER	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,2674	n.b.	n.b.	n.d.	n.d.	n.d.	0,7158	n.d.
EQ-5D VAS												
CheckMate 9ER	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,4915	n.b.	n.b.	n.d.	n.d.	n.d.	0,2324	n.d.
FKSI-19												
CheckMate 9ER	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,2394	n.b.	n.b.	n.d.	n.d.	n.d.	0,4960	n.d.
FKSI-DRS												
CheckMate 9ER	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,3550	n.b.	n.b.	n.d.	n.d.	n.d.	0,2454	n.d.

Endpunkt Studie	**Korrigiertes Kalzium**	**Absolute Neutrophilenzahl**	**Thrombozytenzahl**	**Alkalische Phosphatase**	**Vorausgegangene Nephrektomie**	**Vorausgegangene Strahlentherapie**	**PD-L1+ Status**			**Sarkomatoide Merkmale**	**Stadium bei Erstdiagnose**	**Knochenmetastasen**
							Grenzwert 1 %	**Grenzwert 5 %**	**Grenzwert 10 %**			
Subpopulation D2												
Datenschnitt vom 10.09.2020												
Gesamtüberleben												
CheckMate 9ER	0,9992	0,3067	**0,0160**	0,9407	0,0516	0,8509	0,0521	0,4596	0,4758	0,4977	0,9948	0,4514
Progressionsfreies Überleben												
CheckMate 9ER	0,9998	**0,0054**	0,2974	0,9002	0,4409	0,4564	0,2302	0,1121	0,2349	0,5983	0,9172	0,4040
EQ-5D-3L Index												
CheckMate 9ER	0,0669	n.b.	**0,0211**	0,8978	0,1515	0,3513	0,9178	0,9254	0,7755	0,8156	0,0536	0,3166
EQ-5D VAS												
CheckMate 9ER	**0,0360**	n.b.	0,4179	0,7156	0,9530	0,1298	0,6049	0,3684	0,2570	0,3292	0,2334	0,5187
FKSI-19												
CheckMate 9ER	0,4119	0,1114	**0,0002**	0,1532	0,8538	0,6876	0,2277	0,1884	0,1119	0,2350	0,5575	0,5186
FKSI-DRS												
CheckMate 9ER	0,4794	0,0762	**<0,0001**	0,1898	0,7255	0,6840	0,5118	0,2917	0,1608	0,1814	0,2205	0,8873
UE ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung												
Nachverfolgungsperiode: 30 Tage												
CheckMate 9ER	0,3364	0,1802	0,0913	0,6125	0,7188	0,2063	0,8509	0,8973	0,8800	0,2801	0,4286	0,2279
Nachverfolgungsperiode: 100 Tage												
CheckMate 9ER	0,3221	0,1994	0,0889	0,6967	0,7475	0,1773	0,8489	0,8913	0,8499	0,3828	0,4366	0,2222

Endpunkt Studie	**Korrigiertes Kalzium**	**Absolute Neutrophilenzahl**	**Thrombozytenzahl**	**Alkalische Phosphatase**	**Vorausgegangene Nephrektomie**	**Vorausgegangene Strahlentherapie**	**PD-L1+ Status**			**Sarkomatoide Merkmale**	**Stadium bei Erstdiagnose**	**Knochenmetastasen**
							Grenzwert 1 %	**Grenzwert 5 %**	**Grenzwert 10 %**			
SUE ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung												
Nachverfolgungsperiode: 30 Tage												
CheckMate 9ER	0,0690	0,1139	0,8888	0,6891	0,4417	0,7075	0,8740	0,2869	0,1939	0,8598	0,8216	0,4607
Nachverfolgungsperiode: 100 Tage												
CheckMate 9ER	0,1076	0,0793	0,8803	0,9019	0,6281	0,4621	0,5310	0,1966	0,1350	0,6355	0,9226	0,4672
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung												
Nachverfolgungsperiode: 30 Tage												
CheckMate 9ER	0,8635	0,1689	0,3802	0,8228	0,5835	0,3247	0,9727	0,6724	0,3297	0,4618	0,0694	0,4331
Nachverfolgungsperiode: 100 Tage												
CheckMate 9ER	0,9212	0,1581	0,3473	0,9114	0,6030	0,4328	0,6669	0,5953	0,2870	0,6443	0,0908	0,6245
UE, die zum Therapieabbruch führten ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung												
Nachverfolgungsperiode: 30 Tage												
CheckMate 9ER	0,1461	**0,0418**	0,9255	0,7427	0,1827	0,9154	0,4713	0,1723	0,2655	0,5342	0,8833	0,3200
Nachverfolgungsperiode: 100 Tage												
CheckMate 9ER	0,2129	0,0795	0,9616	0,7240	0,3055	0,7660	0,4089	0,1513	0,2046	0,6341	0,7538	0,1995
UE mit Erfassung der Progression der Grunderkrankung												
Nachverfolgungsperiode: 30 Tage												
CheckMate 9ER	0,3493	0,1791	0,0913	0,6265	0,7264	0,2047	0,8451	0,8973	0,8747	0,2840	0,4288	0,2369
Nachverfolgungsperiode: 100 Tage												
CheckMate 9ER	0,3334	0,1983	0,0889	0,7101	0,7551	0,1760	0,8435	0,8929	0,8414	0,3872	0,4371	0,2309

Endpunkt Studie	**Korrigiertes Kalzium**	**Absolute Neutrophilenzahl**	**Thrombozytenzahl**	**Alkalische Phosphatase**	**Vorausgegangene Nephrektomie**	**Vorausgegangene Strahlentherapie**	**PD-L1+ Status**			**Sarkomatoide Merkmale**	**Stadium bei Erstdiagnose**	**Knochenmetastasen**
							Grenzwert 1 %	**Grenzwert 5 %**	**Grenzwert 10 %**			
SUE mit Erfassung der Progression der Grunderkrankung												
Nachverfolgungsperiode: 30 Tage												
CheckMate 9ER	0,0856	**0,0345**	0,9047	0,5436	0,2141	0,7041	0,9745	0,7206	0,5407	0,6998	0,9519	0,7128
Nachverfolgungsperiode: 100 Tage												
CheckMate 9ER	0,1368	**0,0304**	0,8709	0,8272	0,2749	0,7223	0,4897	0,5049	0,4630	0,5059	0,9636	0,6395
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) mit Erfassung der Progression der Grunderkrankung												
Nachverfolgungsperiode: 30 Tage												
CheckMate 9ER	0,8788	0,0789	0,3401	0,7382	0,3167	0,2388	0,8938	0,7813	0,3562	0,4594	0,0890	0,3333
Nachverfolgungsperiode: 100 Tage												
CheckMate 9ER	0,9228	0,0553	0,3240	0,8576	0,3400	0,3333	0,6695	0,6229	0,2864	0,6979	0,1011	0,3875
UE, die zum Therapieabbruch führten, mit Erfassung der Progression der Grunderkrankung												
Nachverfolgungsperiode: 30 Tage												
CheckMate 9ER	0,1913	0,0733	0,8501	0,7186	0,1959	0,8580	0,5822	0,1981	0,2957	0,7044	0,9994	0,3533
Nachverfolgungsperiode: 100 Tage												
CheckMate 9ER	0,2797	0,1307	0,8949	0,7000	0,3031	0,7231	0,5392	0,1882	0,2467	0,7582	0,9622	0,2203
Endokrine UE (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,7748	0,5924	0,4238	0,9478	0,3120	0,3052	0,8011	0,9073	0,8978	0,8162	0,9725	**0,0361**
Endokrine UE (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,8019	0,6289	0,4572	0,9487	0,2527	0,3029	0,8428	0,8848	0,8899	0,8333	0,9789	**0,0377**
Gastrointestinale UE (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,1401	0,4275	0,4351	0,2395	0,4414	0,3005	0,6926	0,6685	0,7936	0,1807	0,0988	0,6895

Endpunkt Studie	**Korrigiertes Kalzium**	**Absolute Neutrophilenzahl**	**Thrombozytenzahl**	**Alkalische Phosphatase**	**Vorausgegangene Nephrektomie**	**Vorausgegangene Strahlentherapie**	**PD-L1+ Status**			**Sarkomatoide Merkmale**	**Stadium bei Erstdiagnose**	**Knochenmetastasen**
							Grenzwert 1 %	**Grenzwert 5 %**	**Grenzwert 10 %**			
Gastrointestinale UE (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,1192	0,3956	0,3884	0,2484	0,4929	0,1994	0,6905	0,6644	0,8617	0,1731	0,0828	0,5119
Schwere Gastrointestinale UE (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,7946	0,9892	0,9313	0,7779	0,9174	0,4817	0,5938	0,8952	0,8241	0,9618	0,5937	0,7577
Schwere Gastrointestinale UE (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,6918	0,9884	0,9169	0,8032	0,7544	0,5310	0,6358	0,9189	0,8567	0,9736	0,4649	0,7097
Hepatische UE (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,1543	0,6181	0,9939	0,6588	0,4901	0,6327	0,4211	0,3247	0,2995	0,9377	0,6146	**0,0442**
Hepatische UE (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,2206	0,5315	0,9582	0,5192	0,5360	0,6380	0,5100	0,4526	0,4634	0,9281	0,5960	0,0614
Schwere Hepatische UE (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,0577	0,7148	0,4452	0,4036	0,5046	0,7045	0,9998	0,9999	0,9999	0,9584	0,9013	0,1153
Schwere Hepatische UE (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,1136	0,9813	0,4505	0,1186	0,7659	0,7073	0,2542	0,5360	0,4672	0,7631	0,9989	0,1164
Renale UE (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	**0,0244**	0,6817	0,7945	0,3845	0,9727	0,8593	0,5785	0,5595	0,5607	0,9842	0,3597	0,1602
Renale UE (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	**0,0334**	0,6998	0,7436	0,3287	0,7142	0,9171	0,5871	0,6170	0,6199	0,9884	0,3543	0,1888
Dermale UE (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,6105	0,1136	**0,0010**	0,1410	0,4230	0,3007	0,6054	0,9155	0,9669	0,8403	0,2090	0,3027

Endpunkt Studie	**Korrigiertes Kalzium**	**Absolute Neutrophilenzahl**	**Thrombozytenzahl**	**Alkalische Phosphatase**	**Vorausgegangene Nephrektomie**	**Vorausgegangene Strahlentherapie**	**PD-L1+ Status**			**Sarkomatoide Merkmale**	**Stadium bei Erstdiagnose**	**Knochenmetastasen**
							Grenzwert 1 %	**Grenzwert 5 %**	**Grenzwert 10 %**			
Dermale UE (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,5616	0,0853	**0,0010**	0,0703	0,4355	0,1997	0,6325	0,9629	0,9864	0,7517	0,2913	0,3382
Schwere Dermale UE (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,7967	0,9808	0,9898	0,3030	0,5112	0,6208	0,9704	0,9283	0,9281	0,3868	0,6766	0,5303
Schwere Dermale UE (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,7585	0,9213	0,9968	0,2883	0,5069	0,6934	0,9514	0,8926	0,9437	0,3499	0,6661	0,4947
Diarrhoe/Kolitis (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,1401	0,4275	0,4351	0,2395	0,4414	0,3005	0,6926	0,6685	0,7936	0,1807	0,0988	0,6895
Diarrhoe/Kolitis (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,1192	0,3956	0,3884	0,2484	0,4929	0,1994	0,6905	0,6644	0,8617	0,1731	0,0828	0,5119
Schwere Diarrhoe/Kolitis (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,7946	0,9892	0,9313	0,7779	0,9174	0,4817	0,5938	0,8952	0,8241	0,9618	0,5937	0,7577
Schwere Diarrhoe/Kolitis (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,6918	0,9884	0,9169	0,8032	0,7544	0,5310	0,6358	0,9189	0,8567	0,9736	0,4649	0,7097
Hepatitis (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,3175	0,6522	0,9996	0,5377	0,4126	0,7996	0,5667	0,6422	0,6643	0,9787	0,1835	0,0805
Hepatitis (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,3403	0,5539	0,9789	0,2896	0,3660	0,8366	0,6415	0,7607	0,8010	0,9842	0,2113	0,0991
Schwere Hepatitis (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,7478	0,8377	0,8977	0,3551	0,9415	0,3039	0,4416	0,7980	0,7394	0,5861	0,9902	0,4915

Endpunkt Studie	**Korrigiertes Kalzium**	**Absolute Neutrophilenzahl**	**Thrombozytenzahl**	**Alkalische Phosphatase**	**Vorausgegangene Nephrektomie**	**Vorausgegangene Strahlentherapie**	**PD-L1+ Status**			**Sarkomatoide Merkmale**	**Stadium bei Erstdiagnose**	**Knochenmetastasen**
							Grenzwert 1 %	**Grenzwert 5 %**	**Grenzwert 10 %**			
Schilddrüsenunterfunktion (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,3477	0,5923	0,5573	0,9649	0,1071	0,5659	0,9237	0,9322	0,9327	0,9401	0,8787	0,1666
Schilddrüsenunterfunktion (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,4369	0,6574	0,5233	0,9386	0,1064	0,5530	0,8937	0,9167	0,8725	0,8800	0,9327	0,1447
Schilddrüsenunterfunktion/ Thyreoiditis (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,4638	0,9597	0,6964	0,9802	0,0919	0,5980	0,9292	0,8887	0,9210	0,9254	0,9285	0,1860
Schilddrüsenunterfunktion/ Thyreoiditis (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,5602	0,9656	0,6610	0,9591	0,0916	0,5843	0,9096	0,9043	0,8514	0,8877	0,9690	0,1619
Nephritis und Nierenfunktionsstörung (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	**0,0237**	0,6914	0,7882	0,3765	0,9826	0,8532	0,5754	0,5515	0,5540	0,9820	0,3702	0,1637
Nephritis und Nierenfunktionsstörung (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	**0,0324**	0,7090	0,7358	0,3216	0,7068	0,9216	0,5857	0,6108	0,6145	0,9868	0,3624	0,1918
Ausschlag (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,3837	0,9818	0,6864	0,3069	0,1994	0,2205	0,6071	0,9544	0,9430	0,9574	0,7070	0,1789
Ausschlag (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,3898	0,9813	0,6910	0,2985	0,2087	0,2086	0,7136	0,9918	0,8522	0,8454	0,7374	0,1045
UE SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,8091	0,0936	0,7543	0,6099	**0,0477**	0,0633	0,9380	0,2366	0,5144	0,2868	0,6584	0,7596
UE SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,9256	0,0764	0,7526	0,6540	0,0546	**0,0255**	0,9730	0,3030	0,5615	0,2092	0,6431	0,9934

Endpunkt Studie	**Korrigiertes Kalzium**	**Absolute Neutrophilenzahl**	**Thrombozytenzahl**	**Alkalische Phosphatase**	**Vorausgegangene Nephrektomie**	**Vorausgegangene Strahlentherapie**	**PD-L1+ Status**			**Sarkomatoide Merkmale**	**Stadium bei Erstdiagnose**	**Knochenmetastasen**
							Grenzwert 1 %	**Grenzwert 5 %**	**Grenzwert 10 %**			
UE PT Anämie (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,5072	0,1993	0,3699	0,9555	**0,0337**	0,0715	0,6515	0,1417	0,3711	0,5126	0,2383	0,5519
UE PT Anämie (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,6424	0,1381	0,3655	0,9448	**0,0389**	**0,0441**	0,6657	0,2254	0,4585	0,3156	0,2214	0,3537
UE PT Neutropenie (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,6479	0,9900	0,8177	0,5536	0,4512	0,3898	0,4358	0,6537	0,6416	0,7497	0,7367	0,1119
UE PT Neutropenie (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,6685	0,9899	0,8315	0,5178	0,4441	0,3811	0,4445	0,6618	0,6520	0,7799	0,7384	0,1035
UE Thrombozytopenie (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,6973	0,4700	0,4613	0,9118	0,2702	0,9818	0,6264	0,6072	0,6799	0,5151	0,5181	0,4820
UE Thrombozytopenie (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,6976	0,4690	0,4588	0,8971	0,2625	0,9819	0,6404	0,6243	0,6887	0,5439	0,5052	0,4954
UE SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,8133	0,2254	0,4007	0,9915	0,6079	0,2998	0,5625	0,8837	0,7053	0,3330	0,1873	0,6851
UE PT Abdominalschmerz (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,1751	0,7788	0,2600	0,9945	0,2272	0,9809	0,9458	0,4905	0,8310	0,5383	0,5112	0,2873
UE PT Abdominalschmerz (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,2789	0,6778	0,1891	0,9881	0,1699	0,2971	1,0000	0,6411	0,9231	0,4304	0,3174	0,4158
UE PT Dyspepsie (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,7992	0,7885	0,7950	0,3014	0,2005	0,5219	0,8909	0,8010	0,8549	0,6365	0,5627	0,9763

Endpunkt Studie	**Korrigiertes Kalzium**	**Absolute Neutrophilenzahl**	**Thrombozytenzahl**	**Alkalische Phosphatase**	**Vorausgegangene Nephrektomie**	**Vorausgegangene Strahlentherapie**	**PD-L1+ Status**			**Sarkomatoide Merkmale**	**Stadium bei Erstdiagnose**	**Knochenmetastasen**
							Grenzwert 1 %	**Grenzwert 5 %**	**Grenzwert 10 %**			
UE PT Dyspepsie (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,6707	0,8358	0,8533	0,3438	0,3541	0,4553	0,8255	0,8373	0,8784	0,7039	0,5615	0,8338
UE PT Gastroösophageale Refluxerkrankung (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,8698	0,7467	0,7316	0,6896	0,6770	0,4804	0,9733	0,9930	0,9632	0,6753	0,4786	0,8221
UE PT Gastroösophageale Refluxerkrankung (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,8589	0,7278	0,7445	0,7068	0,6756	0,4482	0,9745	0,9918	0,9691	0,6985	0,4750	0,8605
UE PT Stomatitis (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,9024	0,4092	0,8292	0,9170	0,2878	0,9229	0,9925	0,7566	0,6130	0,9109	0,7801	0,6386
UE PT Stomatitis (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,9514	0,3884	0,8600	0,9699	0,3429	0,9316	0,9956	0,6772	0,5492	0,9431	0,7877	0,7181
UE SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,4601	0,1868	0,5704	0,5946	0,4268	0,5800	0,2890	0,3795	0,3512	0,1982	0,5920	0,6001
UE SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,5344	0,1550	0,5459	0,6553	0,4610	0,3294	0,1963	0,3220	0,2857	0,2243	0,4966	0,4878
UE SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	**0,0042**	0,5063	0,7974	0,5642	0,3166	0,0515	0,9949	0,9952	0,9919	**0,0299**	0,8602	0,4340
UE PT Infektion der oberen Atemwege (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,2074	0,9885	0,8452	0,5282	0,2981	0,9851	0,9687	0,9997	0,9132	0,9192	0,5703	0,9684
UE SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,5875	0,9818	0,9340	0,9371	0,9418	0,3016	0,8568	0,8117	0,7722	**0,0294**	0,3217	0,5721

Endpunkt Studie	**Korrigiertes Kalzium**	**Absolute Neutrophilenzahl**	**Thrombozytenzahl**	**Alkalische Phosphatase**	**Vorausgegangene Nephrektomie**	**Vorausgegangene Strahlentherapie**	**PD-L1+ Status**			**Sarkomatoide Merkmale**	**Stadium bei Erstdiagnose**	**Knochenmetastasen**
							Grenzwert 1 %	**Grenzwert 5 %**	**Grenzwert 10 %**			
UE SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,6329	0,9806	0,9675	0,8805	0,8407	0,2625	0,8328	0,7336	0,5231	**0,0220**	0,3132	0,4558
UE PT Alaninaminotransferase erhöht (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,3016	0,3798	0,9270	0,7742	0,5581	0,1072	0,9240	0,9331	0,8723	0,6493	0,7341	0,6050
UE PT Alaninaminotransferase erhöht (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,2006	0,4357	0,9588	0,6229	0,8230	0,1390	0,8509	0,8784	0,8276	0,6300	0,8291	0,4881
UE PT Aspartataminotransferase erhöht (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,1018	0,2768	0,7972	0,9586	0,6625	0,6084	0,4587	0,5006	0,6425	0,8658	0,9750	0,1069
UE PT Aspartataminotransferase erhöht (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,1237	0,3037	0,7586	0,9808	0,7984	0,8032	0,5485	0,6112	0,7618	0,9546	0,9878	0,1330
UE PT Lipase erhöht (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,9923	0,9877	0,9602	0,7161	0,3660	0,8624	0,8971	0,9883	0,9942	0,6369	0,9666	0,3700
UE PT Thrombozytenzahl erniedrigt (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,5879	0,9893	0,9999	0,9969	0,3022	0,7582	0,4051	0,9102	0,9147	0,8084	0,5442	0,1489
UE PT Thrombozytenzahl erniedrigt (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,5623	0,9894	0,9999	0,9990	0,2946	0,7900	0,3849	0,8936	0,9080	0,8225	0,5338	0,1399
UE SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,1155	**0,0071**	0,8445	0,0983	0,8627	0,5588	0,2066	0,2414	0,2419	0,1810	0,3736	0,8913
UE PT Hypomagnesiämie (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,9133	0,3947	0,5691	0,2102	0,1606	0,3243	0,9999	0,9999	0,9999	0,9999	0,6306	0,8652

Endpunkt Studie	**Korrigiertes Kalzium**	**Absolute Neutrophilenzahl**	**Thrombozytenzahl**	**Alkalische Phosphatase**	**Vorausgegangene Nephrektomie**	**Vorausgegangene Strahlentherapie**	**PD-L1+ Status**			**Sarkomatoide Merkmale**	**Stadium bei Erstdiagnose**	**Knochenmetastasen**
							Grenzwert 1 %	**Grenzwert 5 %**	**Grenzwert 10 %**			
UE PT Hypomagnesiämie (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,9211	0,4475	0,4907	0,2016	0,1575	0,3556	0,9999	0,9999	0,9999	0,9999	0,6527	0,8343
UE PT Hypophosphatämie (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,6155	0,9838	0,9998	0,9991	0,9124	0,7979	0,5028	0,6885	0,5542	0,7333	0,8779	0,4716
UE PT Hypophosphatämie (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,6415	0,9891	0,9998	0,9997	0,9114	0,7804	0,5029	0,6852	0,5353	0,7720	0,8664	0,4608
UE PT Arthralgie (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,9995	0,5033	0,9335	0,8539	0,2132	0,8078	0,2579	0,3972	0,4996	0,1221	0,3992	0,8465
UE PT Dysphonie (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,8222	0,9844	0,9998	0,9998	0,8403	0,3843	0,9950	0,9929	0,9998	0,1237	0,9757	0,4920
UE PT Dysphonie (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,8402	0,9839	0,9998	0,9997	0,8979	0,3826	0,9991	0,9953	0,9998	0,1173	0,9625	0,4712
UE PT Pruritus (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,8009	0,9836	0,9381	0,3105	0,1733	0,4590	0,9664	0,9364	0,9535	0,1929	0,9971	0,9540
UE PT Pruritus (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,9763	0,9829	0,9030	0,4237	0,3429	0,3999	0,9781	0,9532	0,9300	0,0686	0,9566	0,7712
UE PT Ausschlag (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,1694	0,9868	0,9997	0,1143	0,4319	0,2445	0,2157	0,5957	0,7043	0,6236	0,4664	0,6699
UE PT Ausschlag (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,1794	0,9866	0,9995	0,1156	0,4575	0,2398	0,2203	0,5965	0,7171	0,6135	0,4148	0,6866

Endpunkt Studie	**Korrigiertes Kalzium**	**Absolute Neutrophilenzahl**	**Thrombozytenzahl**	**Alkalische Phosphatase**	**Vorausgegangene Nephrektomie**	**Vorausgegangene Strahlentherapie**	**PD-L1+ Status**			**Sarkomatoide Merkmale**	**Stadium bei Erstdiagnose**	**Knochenmetastasen**
							Grenzwert 1 %	**Grenzwert 5 %**	**Grenzwert 10 %**			
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,9823	0,3791	0,6763	0,7530	**0,0009**	0,4235	0,6509	0,7122	0,7315	0,8914	0,4888	0,7678
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,9849	0,4317	0,6171	0,9140	**0,0010**	0,8090	0,7427	0,7706	0,7672	0,9930	0,3542	0,5387
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,5631	0,3134	0,9263	0,3390	0,3770	0,3924	0,9326	0,5663	0,6488	0,8252	0,8638	0,9209
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,3227	0,5063	0,7681	0,2864	0,2559	0,3676	0,8844	0,5376	0,4940	0,6498	0,9724	0,7964
Schwerwiegende UE SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,4696	0,3852	0,8842	0,3619	0,1171	0,9845	0,7030	0,9998	0,9999	0,9999	0,9131	0,1666
Datenschnitt vom 30.03.2020												
Gesamtüberleben												
CheckMate 9ER	0,9975	0,2923	0,0783	0,8147	0,0837	0,3414	0,2215	0,5959	0,6067	0,6578	0,9817	0,8759
Progressionsfreies Überleben												
CheckMate 9ER	0,7794	**0,0206**	0,6476	0,9683	0,2516	0,0870	0,2605	0,1356	0,2163	0,6150	0,7552	0,1545
EQ-5D-3L Index												
CheckMate 9ER	0,0982	n.b.	**0,0199**	0,6773	0,3087	0,4607	0,8041	0,7506	0,6359	0,7304	0,2241	0,2743
EQ-5D VAS												
CheckMate 9ER	**0,0497**	n.b.	0,3840	0,5252	0,8986	0,1399	0,5450	0,3465	0,3957	0,4042	0,1699	0,5924
FKSI-19												
CheckMate 9ER	0,3643	0,1068	n.b.	0,1084	0,8429	0,7043	0,1036	0,0900	0,0546	0,1806	0,4837	0,4924

Endpunkt Studie	Korrigiertes Kalzium	Absolute Neutrophilenzahl	Thrombozytenzahl	Alkalische Phosphatase	Vorausgegangene Nephrektomie	Vorausgegangene Strahlentherapie	PD-L1+ Status			Sarkomatoide Merkmale	Stadium bei Erstdiagnose	Knochenmetastasen
							Grenzwert 1 %	Grenzwert 5 %	Grenzwert 10 %			
FKSI-DRS												
CheckMate 9ER	0,3498	0,0677	**<0,0001**	0,1873	0,5698	0,7374	0,3439	0,2874	0,1437	0,3859	0,1670	0,7578

Verträglichkeitsendpunkte zum Datenschnitt 30.03.2020 finden sich in Anhang 4-H.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D-3L: European Quality of Life 5 Dimensions-3 level questionnaire; EQ-5D VAS: European Quality of Life 5 Dimensions Visual Analogue Scale; FKSI: Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index; FKSI-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index-Disease-Related Symptom Subscale; n.b.: nicht berechenbar; n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt; PD-L1: Programmed death-ligand 1; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Aufgrund geringer Ereigniszahlen (n < 10 in mindestens einem Arm) wurden für die folgenden UE von besonderem Interesse, immunvermittelte UE und für UE nach SOC und PT mit signifikanten Schätzern in der Hauptanalyse keine Subgruppenanalysen dargestellt:

Tabelle 4-53: Nicht dargestellte Subgruppenanalysen für UE von besonderem Interesse, immunvermittelte UE und für UE nach SOC und PT (alle UE, SUE, schwere UE mit CTCAE-Grad ≥ 3)

	UE mit Nachverfolgung		SUE mit Nachverfolgung		Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) mit Nachverfolgung	
	30 Tage	100 Tage	30 Tage	100 Tage	30 Tage	100 Tage
Gesamtpopulation						
Endokrine UE	–	–	Ja	Ja	Ja	Ja
Gastrointestinale UE	–	–	Ja	Ja	–	–
Hepatische UE	–	–	Ja	Ja	–	–
Überempfindlichkeits-/ Infusionsreaktion	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Pulmonale UE	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Renale UE	–	–	Ja	Ja	Ja	Ja

	UE mit Nachverfolgung		**SUE mit Nachverfolgung**		**Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) mit Nachverfolgung**	
	30 Tage	**100 Tage**	**30 Tage**	**100 Tage**	**30 Tage**	**100 Tage**
Dermale UE	–	–	Ja	Ja	–	–
Nebenniereninsuffizienz	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Diabetes Mellitus	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Diarrhoe/Kolitis	–	–	Ja	Ja	–	–
Hepatitis	–	–	Ja	Ja	–	–
Überempfindlichkeit	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Schilddrüsenüberfunktion	–	–	Ja	Ja	Ja	Ja
Hypophysitis	Ja	Ja	–	–	–	–
Schilddrüsenunterfunktion	–	–	Ja	Ja	Ja	Ja
Schilddrüsenunterfunktion/ Thyreoiditis	–	–	Ja	Ja	Ja	Ja
Thyreoiditis	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Nephritis und Nierenfunktionsstörung	–	–	Ja	Ja	Ja	Ja
Pneumonitis	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Ausschlag	–	–	Ja	Ja	Ja	Ja
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	–	–	Ja	Ja	–	–
PT Anämie	–	–	–	Ja	Ja	Ja
PT Leukopenie	Ja	Ja	–	–	–	–
PT Neutropenie	–	–	–	–	Ja	Ja
PT Thrombozytopenie	–	–	–	–	Ja	Ja

	UE mit Nachverfolgung		**SUE mit Nachverfolgung**		**Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) mit Nachverfolgung**	
	30 Tage	**100 Tage**	**30 Tage**	**100 Tage**	**30 Tage**	**100 Tage**
SOC Endokrine Erkrankungen	–	–	Ja	Ja	Ja	Ja
PT Vertigo	Ja	Ja	–	–	–	–
PT Nebenniereninsuffizienz	Ja	Ja	–	–	–	–
PT Diarrhoe	–	–	Ja	Ja	–	–
SOC Leber- und Gallenerkrankungen	–	–	–	–	Ja	Ja
PT Ikterus	Ja	Ja	–	–	–	–
PT Kontusion	Ja	Ja	–	–	–	–
PT Laktatdehydrogenase im Blut erhöht	Ja	Ja	–	–	–	–
PT Neutrophilenzahl erniedrigt	–	–	–	–	Ja	Ja
PT Leukozytenzahl erniedrigt	Ja	Ja	–	–	–	–
PT Thrombozytenzahl erniedrigt	–	–	–	–	Ja	Ja
PT Hyperkaliämie	Ja	Ja	–	–	–	–
PT Hypokalzämie	Ja	Ja	–	–	–	–
PT Hypophosphatämie	–	–	–	–	Ja	Ja
PT Arthritis	Ja	Ja	–	–	–	–
PT Muskelspasmen	Ja	Ja	–	–	–	–
PT Nasenverstopfung	–	Ja	–	–	–	–
PT Pneumonitis	Ja	Ja	–	–	–	–

	UE mit Nachverfolgung		**SUE mit Nachverfolgung**		**Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) mit Nachverfolgung**	
	30 Tage	**100 Tage**	**30 Tage**	**100 Tage**	**30 Tage**	**100 Tage**
PT Lungenembolie	Ja	Ja	–	–	Ja	Ja
PT Respiratorische Insuffizienz	–	Ja	–	Ja	–	Ja
PT Rhinorrhoe	–	Ja	–	–	–	–
PT Hustensyndrom der oberen Atemwege	Ja	Ja	–	–	–	–
PT Alopezie	–	Ja	–	–	–	–
PT Erythem	Ja	Ja	–	–	–	–
PT Ausschlag makulopapulös	Ja	Ja	–	–	–	–
PT Gelbe Hautfarbe	Ja	Ja	–	–	–	–
Subpopulation D1						
Endokrine UE	–	–	Ja	Ja	Ja	Ja
Gastrointestinale UE	–	–	Ja	Ja	Ja	Ja
Hepatische UE	–	–	Ja	Ja	Ja	Ja
Überempfindlichkeits-/ Infusionsreaktion	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Pulmonale UE	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Renale UE	–	–	Ja	Ja	Ja	Ja
Dermale UE	–	–	Ja	Ja	Ja	Ja
Nebenniereninsuffizienz	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Diabetes Mellitus	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Diarrhoe/Kolitis	–	–	Ja	Ja	Ja	Ja

	UE mit Nachverfolgung		**SUE mit Nachverfolgung**		**Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) mit Nachverfolgung**	
	30 Tage	**100 Tage**	**30 Tage**	**100 Tage**	**30 Tage**	**100 Tage**
Hepatitis	–	–	Ja	Ja	Ja	Ja
Überempfindlichkeit	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Schilddrüsenüberfunktion	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Hypophysitis	Ja	Ja	–	–	–	–
Schilddrüsenunterfunktion	–	–	Ja	Ja	Ja	Ja
Schilddrüsenunterfunktion/ Thyreoiditis	–	–	Ja	Ja	Ja	Ja
Thyreoiditis	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Nephritis und Nierenfunktionsstörung	–	–	Ja	Ja	Ja	Ja
Pneumonitis	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Ausschlag	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	–	–	–	–	Ja	Ja
PT Leukopenie	Ja	Ja	–	–	–	–
PT Neutropenie	Ja	Ja	–	–	Ja	Ja
PT Thrombozytopenie	–	–	–	–	Ja	Ja
PT Diarrhoe	–	–	Ja	Ja	–	–
PT Asthenie	–	–	–	–	–	Ja
PT Neutrophilenzahl erniedrigt	–	–	–	–	–	Ja
PT Thyreotropin im Blut erhöht	Ja	Ja	–	–	–	–

	UE mit Nachverfolgung		**SUE mit Nachverfolgung**		**Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) mit Nachverfolgung**	
	30 Tage	**100 Tage**	**30 Tage**	**100 Tage**	**30 Tage**	**100 Tage**
PT Thrombozytenzahl erniedrigt	Ja	Ja	–	–	Ja	–
PT Gewicht erniedrigt	Ja	Ja	–	–	–	–
PT Hypomagnesiämie	Ja	Ja	–	–	–	–
PT Muskelspasmen	Ja	Ja	–	–	–	–
PT Dysphonie	Ja	Ja	–	–	–	–
PT Schmerzen im Oropharynx	Ja	Ja	–	–	–	–
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	–	–	–	–	Ja	Ja
PT Lungenembolie	Ja	Ja	–	–	Ja	Ja
PT Alopezie	Ja	Ja	–	–	–	–
PT Pruritus	Ja	Ja	–	–	–	–
PT Ausschlag	Ja	Ja	–	–	–	–
PT Ausschlag makulo-papulös	Ja	–	–	–	–	–
PT Gelbe Hautfarbe	Ja	Ja	–	–	–	–
Subpopulation D2						
Endokrine UE	–	–	Ja	Ja	Ja	Ja
Gastrointestinale UE	–	–	Ja	Ja	–	–
Hepatische UE	–	–	Ja	Ja	–	–
Überempfindlichkeits-/ Infusionsreaktion	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja

	UE mit Nachverfolgung		**SUE mit Nachverfolgung**		**Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) mit Nachverfolgung**	
	30 Tage	**100 Tage**	**30 Tage**	**100 Tage**	**30 Tage**	**100 Tage**
Pulmonale UE	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Renale UE	–	–	Ja	Ja	Ja	Ja
Dermale UE	–	–	Ja	Ja	–	–
Nebenniereninsuffizienz	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Diabetes Mellitus	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Diarrhoe/Kolitis	–	–	Ja	Ja	–	–
Hepatitis	–	–	Ja	Ja	Ja	–
Überempfindlichkeit	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Schilddrüsenüberfunktion	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Hypophysitis	Ja	Ja	–	–	–	–
Schilddrüsenunterfunktion	–	–	Ja	Ja	Ja	Ja
Schilddrüsenunterfunktion/ Thyreoiditis	–	–	Ja	Ja	Ja	Ja
Thyreoiditis	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Nephritis und Nierenfunktionsstörung	–	–	Ja	Ja	Ja	Ja
Pneumonitis	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Ausschlag	–	–	Ja	Ja	Ja	Ja
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	–	–	Ja	Ja	–	–
PT Anämie	–	–	–	Ja	–	Ja
PT Leukopenie	Ja	Ja	–	–	–	–

	UE mit Nachverfolgung		**SUE mit Nachverfolgung**		**Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) mit Nachverfolgung**	
	30 Tage	**100 Tage**	**30 Tage**	**100 Tage**	**30 Tage**	**100 Tage**
PT Neutropenie	–	–	–	–	Ja	Ja
PT Thrombozytopenie	–	–	–	–	Ja	Ja
PT Nebenniereninsuffizienz	Ja	Ja	–	–	–	–
PT Schilddrüsenüberfunktion	Ja	Ja	–	–	–	–
PT Unwohlsein	Ja	Ja	–	–	–	–
SOC Endokrine Erkrankungen	–	–	Ja	Ja	–	–
SOC Leber- und Gallenerkrankungen	–	–	–	–	Ja	Ja
PT Lebertoxizität	Ja	–	–	–	–	–
PT Diarrhoe	–	–	–	Ja	–	–
SOC Erkrankungen des Immunsystems	Ja	–	–	–	–	–
SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege	–	–	Ja	Ja	–	–
PT Neutrophilenzahl erniedrigt	Ja	Ja	–	–	Ja	Ja
PT Gewicht erniedrigt	Ja	Ja	–	–	–	–
PT Leukozytenzahl erniedrigt	Ja	Ja	–	–	–	–
PT Thrombozytenzahl erniedrigt	–	–	–	–	Ja	Ja
PT Hypokalzämie	Ja	Ja	–	–	–	–

	UE mit Nachverfolgung		**SUE mit Nachverfolgung**		**Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) mit Nachverfolgung**	
	30 Tage	**100 Tage**	**30 Tage**	**100 Tage**	**30 Tage**	**100 Tage**
PT Hypophosphatämie	–	–	–	–	Ja	–
PT Muskelspasmen	Ja	Ja	–	–	–	–
PT Pleuraerguss	–	Ja	–	–	–	–
PT Pneumonitis	Ja	Ja	–	–	–	–
PT Hustensyndrom der oberen Atemwege	Ja	Ja	–	–	–	–
PT Erythem	Ja	Ja	–	–	–	–
PT Ausschlag makulo-papulös	Ja	Ja	–	–	–	–
PT Gelbe Hautfarbe	Ja	Ja	–	–	–	–
Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis.						

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit signifikanter Interaktion (Interaktions-p-Wert <0,05) dargestellt. Diese werden als nicht fazitrelavnt eingestuft. Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind im Datenanhang dargestellt.

Die Kaplan-Meier-Plots sind in Anhang 4-I dargestellt.

Tabelle 4-54: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie/ Datenschnitt / Subgruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
CheckMate 9ER (CA2099ER)								
Gesamtpopulation								
Datenschnitt vom 10.09.2020								
Alterskategorie 1								
< 65 Jahre	191	39 (20,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	210	77 (36,7)	29,47 [26,78; n. e.]	< 0,001	0,47 [0,32; 0,69]
≥ 65 Jahre	132	47 (35,6)	n. e. [23,52; n. e.]	118	39 (33,1)	28,35 [28,35; n. e.]	0,9512	1,01 [0,66; 1,55]
Alterskategorie 2								
< 65 Jahre	191	39 (20,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	210	77 (36,7)	29,47 [26,78; n. e.]	< 0,001	0,47 [0,32; 0,69]
≥ 65 – < 75 Jahre	103	34 (33,0)	n. e. [25,10; n. e.]	85	29 (34,1)	n. e. [23,82; n. e.]	0,8845	0,96 [0,59; 1,58]
≥ 75 Jahre	29	13 (44,8)	22,57 [15,97; n. e.]	33	10 (30,3)	28,35 [17,51; 28,35]	0,6965	1,18 [0,52; 2,69]
Ethnizität								
hispanisch und lateinamerikanisch	38	7 (18,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	39	23 (59,0)	16,56 [7,59; n. e.]	0,0003	0,24 [0,10; 0,55]
nicht hispanisch und lateinamerikanisch	149	37 (24,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	151	50 (33,1)	28,35 [28,35; n. e.]	0,0272	0,62 [0,41; 0,95]
nicht berichtet	136	42 (30,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	138	43 (31,2)	n. e. [26,78; n. e.]	0,8629	0,96 [0,63; 1,47]

Studie/ Daten-schnitt / Sub-gruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
LDH-Level zu Studienbeginn								
≤ 1,5 × ULN	301	78 (25,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	295	93 (31,5)	n. e. [28,35; n. e.]	0,0689	0,76 [0,56; 1,02]
> 1,5 × ULN	15	8 (53,3)	14,65 [2,56; n. e.]	23	22 (95,7)	4,63 [1,31; 6,37]	0,0026	0,30 [0,13;0,68]
Nicht berichtet	7	0 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	10	1 (10,0)	n. e. [18,50; n. e.]	0,1573	< 0,01 [<0,01; nicht schätzbar]
Thrombozytenzahl zu Studienbeginn								
≤ ULN	275	74 (26,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	280	89 (31,8)	29,47 [28,35; n. e.]	0,1073	0,78 [0,57; 1,06]
> ULN	43	11 (25,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	39	27 (69,2)	8,94 [5,45; 20,96]	–	0,26 [0,13; 0,53]
Nicht berichtet	5	1 (20,0)	n. e. [2,23; n. e.]	9	0 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,4795	> 99,99 [<0,01; nicht schätzbar]
Datenschnitt vom 30.03.2020								
Alterskategorie 1								
< 65 Jahre	191	31 (16,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	210	66 (31,4)	n. e. [22,60; n. e.]	0,0001	0,44 [0,29; 0,67]
≥ 65 Jahre	132	36 (27,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	118	33 (28,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,6494	0,90 [0,56; 1,44]

Studie/ Datenschnitt / Subgruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
Ethnizität								
hispanisch und lateinamerikanisch	38	7 (18,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	39	21 (53,8)	16,56 [7,59; n. e.]	0,0011	0,26 [0,11; 0,62]
nicht hispanisch und lateinamerikanisch	149	23 (15,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	151	40/151 (26,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0058	0,49 [0,29; 0,82]
nicht berichtet	136	37 (27,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	138	38 (27,5)	n. e. [19,68; n. e.]	0,7550	0,93 [0,59; 1,46]
Thrombozytenzahl zu Studienbeginn								
≤ ULN	275	56 (20,4 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	280	75 (26,8)	n. e. [22,60; n. e.]	0,0350	0,69 [0,49; 0,98]
> ULN	43	10 (23,3)	n. e. [20,07; n. e.]	39	24 (61,5)	8,94 [5,45; n. e.]	0,0003	0,28 [0,13; 0,58]
Nicht berichtet	5	1 (20,0)	n. e. [2,23; n. e.]	9	0 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,4795	> 99,99 [< 0,01; nicht schätzbar]
Subpopulation D2								
Datenschnitt vom 10.09.2020								
Alterskategorie 1								
< 65 Jahre	150	35/150 (23,3 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	162	67 (41,4)	29,47 [19,75; n. e.]	0,0002	0,47 [0,31; 0,71]
≥ 65 Jahre	99	36/99 (36,4 %)	n. e. [21,42; n. e.]	94	34 (36,2)	n. e. [22,01; n. e.]	0,6906	0,91 [0,57; 1,45]

Studie/ Daten-schnitt / Sub-gruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
Ethnizität								
hispanisch und lateinamerikanisch	31	5 (16,1 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	26	18 (69,2)	9,53 [5,72; 22,01]	–	0,15 [0,05; 0,40]
nicht hispanisch und lateinameri-kanisch	106	27 (25,5)	n. e. [26,64; n. e.]	119	43 (36,1)	n. e. [23,82; n. e.]	0,0192	0,57 [0,35; 0,92]
nicht berichtet	112	39 (34,8)	n. e. [25,10; n. e.]	111	40 (36,0)	29,47 [26,78; n. e.]	0,8178	0,95 [0,61; 1,48]
LDH-Level zu Studienbeginn								
≤ 1,5 × ULN	229	63 (27,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	225	79 (35,1)	29,47 [26,78; n. e.]	0,0360	0,70 [0,50; 0,98]
> 1,5 × ULN	15	8 (53,3)	14,65 [2,56; n. e.]	22	21 (95,5)	4,17 [1,18; 7,59]	0,0028	0,30 [0,13; 0,69]
Nicht berichtet	5	0 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	9	1 (11,1)	n. e. [18,50; n. e.]	0,3173	<0,01 [<0,01; nicht schätzbar]
Thrombozytenzahl zu Studienbeginn								
≤ ULN	201	59 (29,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	210	75 (35,7)	29,47 [26,78; n. e.]	0,0777	0,74 [0,52; 1,04]
> ULN	43	11 (25,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	38	26 (68,4)	9,17 [5,49; 20,96]	–	0,27 [0,13; 0,54]
Nicht berichtet	5	1 (20,0)	n. e. [2,23; n. e.]	8	0 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,4795	> 99,99 [<0,01; nicht schätzbar]

Studie/ Datenschnitt / Subgruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
Datenschnitt vom 30.03.2020								
Ethnizität								
hispanisch und lateinamerikanisch	31	5 (16,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	26	17 (65,4)	9,53 [5,72; 17,51]	–	0,15 [0,06; 0,42]
nicht hispanisch und lateinamerikanisch	106	17 (16,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	119	36 (30,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0034	0,43 [0,24; 0,77]
nicht berichtet	112	35 (31,3)	n. e. [19,84; n. e.]	111	35 (31,5)	n. e. [19,19; n. e.]	0,8013	0,94 [0,59; 1,51]

[1]: Median und 95 % KI wurden mittels eines unstratifizierten Produkt-Limit-Schätzer-Überlebensmodell geschätzt.

[2]: Der P-Wert basiert auf einem unstratifizierten Log-Rank-Test

[3]: Die Hazard Ratio basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate) und war relativ zur Sunitinib-Gruppe mit < 1 zugunsten der Cabozantinib + Nivolumab-Gruppe.

Abkürzungen: ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; n.e.: nicht erreicht.

Tabelle 4-55: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie/ Daten-schnitt / Sub-gruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
CheckMate 9ER (CA2099ER)								
Gesamtpopulation								
Datenschnitt vom 10.09.2020								
Alterskategorie 1								
< 65 Jahre	191	103 (53,9)	16,76 [12,58; 20,04]	210	140 (66,7)	7,39 [5,62; 9,26]	< 0,0001	0,47 [0,36; 0,61]
≥ 65 Jahre	132	72 (54,5)	16,95 [11,10; 20,27]	118	66/118 (55,9)	9,69 [6,93; 13,37]	0,0358	0,70 [0,50; 0,98]
IMDC-Risikoprofil zu Studienbeginn (IRT)								
0	74	31 (41,9)	24,71 [13,08; n. e.]	72	37 (51,4)	12,81 [9,56; 18,46]	0,0231	0,58 [0,36; 0,93]
1 – 2	188	105 (55,9)	17,48 [11,30; 19,38]	188	117 (62,2)	8,51 [7,00; 9,76]	< 0,0001	0,58 [0,45; 0,76]
3 – 6	61	39 (63,9)	9,92 [5,91; 17,68]	68	52 (76,5)	4,21 [2,92; 5,62]	< 0,0001	0,36 [0,23; 0,56]
IMDC-Risikoprofil zu Studienbeginn (CRF)								
0	74	31 (41,9)	24,71 [13,08; n. e.]	73	37 (50,7)	12,81 [9,56; 18,46]	0,0223	0,58 [0,36; 0,93]
1 – 2	189	106 (56,1)	17,48 [11,20; 19,35]	186	117 (62,9)	8,38 [6,93; 9,76]	< 0,0001	0,59 [0,45; 0,77]
3 – 6	60	38 (63,3)	9,92 [5,91; 17,68]	68	52 (76,5)	4,21 [2,92; 5,62]	< 0,0001	0,36 [0,23; 0,56]

Studie/ Daten-schnitt / Sub-gruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
PD-L1+ Status basierend auf einem Grenzwert von 1 %								
≥ 1 %	81	44 (54,3)	13,08 [8,34; 24,87]	81	57 (70,4)	4,67 [3,15; 9,69]	< 0,0001	0,41 [0,27; 0,61]
< 1 %	232	122 (52,6)	18,23 [15,18; 19,84]	240	145 (60,4)	9,23 [7,13; 9,76]	< 0,0001	0,55 [0,43; 0,71]
Nicht berichtet	10	9 (90,0)	7,10 [1,64; 9,53]	7	4 (57,1)	10,94 [2,56; 16,10]	0,1669	2,48 [0,66; 9,37]
PD-L1+ Status basierend auf einem Grenzwert von 10 %								
≥ 10 %	42	25 (59,5)	9,72 [6,83; 24,87]	46	38/46 (82,6 %)	3,98 [2,83; 5,95]	< 0,0001	0,34 [0,20; 0,59]
< 10 %	271	141 (52,0)	18,23 [13,77; 20,04]	275	164/275 (59,6 %)	9,23 [7,39; 9,72]	< 0,0001	0,55 [0,44; 0,69]
Nicht berichtet	10	9 (90,0)	7,10 [1,64; 9,53]	7	4/7 (57,1 %)	10,94 [2,56; 16,10]	0,1669	2,48 [0,66; 9,37]
PD-L1+ Status basierend auf einem Grenzwert von 5 %								
≥ 5 %	53	28 (52,8)	22,14 [6,97; 24,90]	56	43 (76,8)	3,98 [2,83; 5,95]	< 0,0001	0,33 [0,20; 0,55]
< 5 %	260	138 (53,1)	17,68 [13,34; 19,38]	265	159 (60,0)	9,26 [7,85; 9,76]	< 0,0001	0,56 [0,44; 0,70]
Nicht berichtet	10	9/10 (90,0)	7,10 [1,64; 9,53]	7	4 (57,1 %)	10,94 [2,56; 16,10]	0,1669	2,48 [0,66; 9,37]

Studie/ Datenschnitt / Subgruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
Datenschnitt vom 30.03.2020								
Alterskategorie 1								
< 65 Jahre	191	84 (44,0)	16,59 [12,58; 24,94]	210	131 (62,4)	7,85 [5,62; 9,26]	< 0,0001	0,44 [0,29; 0,67]
≥ 65 Jahre	132	60 (45,5)	19,84 [11,17; 22,93]	118	60 (50,8)	9,69 [7,10; 13,37]	0,0364	0,90 [0,56; 1,44]
Knochenmetastasen								
Nein	245	111 (45,3)	16,59 [12,29; n. e.]	256	146 (57,0)	9,56 [8,11; 11,10]	< 0,0001	0,57 [0,44; 0,73]
Ja	78	33 (42,3)	20,07 [8,71; 24,94]	72	45 (62,5)	4,44 [3,71; 7,00]	< 0,0001	0,34 [0,22; 0,55]
PD-L1+ Status basierend auf einem Grenzwert von 10 %								
≥ 10 %	42	20 (47,6)	9,95 [6,93; 22,93]	46	34 (73,9)	3,98 [2,83; 5,95]	0,0004	0,37 [0,21; 0,66]
< 10 %	271	115 (42,4)	19,84 [13,08; n. e.]	275	154 (56,0)	9,26 [7,85; 9,76]	< 0,0001	0,51 [0,40; 0,65]
Nicht berichtet	10	9 (90,0)	7,10 [1,64; 9,53]	7	3 (42,9)	n. e. [2,56; n. e.]	0,1669	2,48 [0,66; 9,37]
PD-L1+ Status basierend auf einem Grenzwert von 5 %								
≥ 5 %	53	23 (43,4)	22,93 [6,97; 22,93]	56	39 (69,6)	3,98 [2,83; 5,95]	< 0,0001	0,35 [0,21; 0,59]
< 5 %	260	112 (43,1)	17,71 [12,78; n. e.]	265	149 (56,2)	9,40 [8,11; 10,38]	< 0,0001	0,52 [0,40; 0,66]
Nicht berichtet	10	9/ (90,0)	7,10 [1,64; 9,53]	7	3 (42,9)	n. e. [2,56; n. e.]	0,1669	2,48 [0,66; 9,37]

Studie/ Datenschnitt / Subgruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
Subpopulation D1								
PD-L1+ Status basierend auf einem Grenzwert von 1 %								
≥ 1 %	11	3 (27,3)	n. e. [11,53; n. e.]	10	7 (70,0)	13,86 [2,56; 22,57]	0,0106	0,20 [0,05; 0,78]
< 1 %	61	26 (42,6)	24,71 [12,75; n. e.]	61	29 (47,5)	12,48 [9,56; n. e.]	0,1413	0,67 [0,40; 1,14]
Nicht berichtet	2	2 (100,0)	–	1	1 (100,0 %)	–	–	–
Datenschnitt vom 10.09.2020								
Subpopulation D2								
Datenschnitt vom 10.09.2020								
Ethnische Zugehörigkeit								
Weiß	202	113 (55,9)	16,95 [11,20; 19,84]	205	141 (68,8)	6,87 [5,59; 8,15]	< 0,0001	0,47 [0,36; 0,60]
Nicht-weiß	47	31 (66,0)	9,72 [6,93; 17,51]	50	27 (54,0)	12,39 [5,45; 20,96]	0,6449	0,89 [0,53; 1,49]
Nicht berichtet	0	0	–	1	1 (100,0 %)	–	–	–

Studie/ Daten-schnitt / Sub-gruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
Ethnizität								
hispanisch und lateinamerikanisch	31	16 (51,6)	17,48 [6,93; n. e.]	26	25 (96,2)	4,32 [3,06; 7,10]	< 0,0001	0,22 [0,11; 0,44]
nicht hispanisch und lateinameri-kanisch	106	57 (53,8)	18,23 [12,29; 22,37]	119	70 (58,8)	7,00 [5,68; 8,90]	< 0,0001	0,46 [0,32; 0,66]
nicht berichtet	112	71 (63,4)	9,72 [7,20; 17,68]	111	74 (66,7)	8,67 [5,65; 11,76]	0,0285	0,69 [0,50; 0,96]
IMDC-Risikoprofil zu Studienbeginn (IRT)								
1 – 2	188	105 (55,9)	17,48 [11,30; 19,38]	188	117 (62,2)	8,51 [7,00; 9,76]	< 0,0001	0,58 [0,45; 0,76]
3 – 6	61	39 (63,9)	9,92 [5,91; 17,68]	68	52 (76,5)	4,21 [2,92; 5,62]	< 0,0001	0,36 [0,23; 0,56]
LDH-Level zu Studienbeginn								
≤ 1,5 × ULN	229	131 (57,2)	16,59 [11,20; 19,32]	225	147 (65,3)	8,15 [6,47; 9,53]	< 0,0001	0,54 [0,42; 0,68]
> 1,5 × ULN	15	10 (66,7)	5,13 [2,56; 24,87]	22	21 (95,5)	2,10 [1,18; 3,45]	0,0073	0,35 [0,16; 0,77]
Nicht berichtet	5	3 (60,0)	9,36 [0,20; 17,48]	9	1 (11,1)	n. e. [8,15; n. e.]	0,4547	2,33 [0,24; 22,78]
Absolute Neutrophilenzahl								
≤ ULN	225	127 (56,4)	17,48 [11,86; 19,35]	226	148 (65,5)	8,15 [6,87; 9,53]	< 0,0001	0,53 [0,42; 0,67]
> ULN	19	14 (73,7)	5,34 [2,79; 12,78]	23	21 (91,3)	1,77 [1,22; 2,63]	0,0019	0,32 [0,15; 0,68]

Studie/ Daten-schnitt / Sub-gruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
Nicht berichtet	5	3 (60,0)	2,23 [0,20; 9,36]	7	0 (0,0 %)	–	–	Nicht berechenbar
Datenschnitt vom 30.03.2020								
LDH-Level zu Studienbeginn								
≤ 1,5 × ULN	229	104 (45,4)	17,71 [11,20; 22,93]	225	135 (60,0)	8,15 [5,95; 9,69]	< 0,0001	0,51 [0,40; 0,67]
> 1,5 × ULN	15	8 (53,3)	6,14 [2,56; n. e.]	22	20 (90,9)	2,10 [1,18; 3,45]	0,0069	0,33 [0,14; 0,76]
Nicht berichtet	5	2 (40,0)	4,78 [0,20; 9,36]	9	1 (11,1)	n. e. [8,15; n. e.]	0,4328	2,56 [0,23; 29,12]
Absolute Neutrophilenzahl								
≤ ULN	225	98 (43,6)	19,84 [12,29; 24,94]	226	136 (60,2)	8,15 [6,87; 9,69]	< 0,0001	0,49 [0,38; 0,64]
> ULN	19	13 (68,4)	5,34 [2,79; 12,78]	23	20 (87,0)	1,77 [1,22; 2,63]	0,0035	0,34 [0,16; 0,72]
Nicht berichtet	5	3 (60,0)	2,23 [0,20; 9,36]	7	0 (0,0)	–	–	Nicht berechenbar

[1]: Median und 95 % KI wurden mittels eines unstratifizierten Produkt-Limit-Schätzer-Überlebensmodell geschätzt.

[2]: Der P-Wert basiert auf einem unstratifizierten Log-Rank-Test

[3]: Die Hazard Ratio basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate) und war relativ zur Sunitinib-Gruppe mit < 1 zugunsten der Cabozantinib + Nivolumab-Gruppe.

Abkürzungen: ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; n.e.: nicht erreicht.

Tabelle 4-56: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für EQ-5D-3L Index aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: CheckMate 9ER Subgruppe	Cabozantinib + Nivolumab		Sunitinib		Behandlungseffekt	
	N MW (SD) zu Studienbeginn	N LS-MW (SE) zum Auswertungszeitpunkt	N MW (SD) zu Studienbeginn	N LS-MW (SE) zum Auswertungszeitpunkt	Unterschied LS-MW [95 %-KI]	Unterschied Hedges's g [95 %-KI]
Gesamtpopulation						
Datenschnitt vom 10.09.2020						
Alterskategorie 1						
< 65 Jahre	180 0,78 (0,28)	180 0,03 (0,01)	183 0,74 (0,28)	183 -0,03 (0,01)	0,06 [0,03; 0,09]	0,47 [0,26; 0,68]
≥ 65 Jahre	118 0,80 (0,20)	118 -0,03 (0,01)	103 0,73 (0,31)	103 -0,02 (0,01)	-0,01 [-0,05; 0,02]	-0,09 [-0,35; 0,18]
Karnofsky Performance Status						
100-90	237 0,85 (0,15)	237 -0,01 (0,01)	218 0,81 (0,24)	218 -0,05 (0,01)	0,04 [0,01; 0,06]	0,32 [0,14; 0,51]
< 90	61 0,52 (0,35)	61 0,12 (0,02)	68 0,52 (0,34)	68 0,07 (0,03)	0,05 [-0,02; 0,12]	0,24 [-0,11; 0,59]
Thrombozytenzahl zu Studienbeginn						
≤ ULN	257 0,80 (0,23)	257 -0,00 (0,01)	253 0,75 (0,29)	253 -0,03 (0,01)	0,03 [0,00; 0,05]	0,21 [0,04; 0,39]
> ULN	39 0,70 (0,33)	39 0,08 (0,04)	32 0,66 (0,33)	32 -0,07 (0,05)	0,14 [0,02; 0,27]	0,55 [0,07; 1,03]
Nicht berichtet	2 0,86 (0,19)	2 –	1 0,85 (–)	1 –	–	–
Datenschnitt vom 30.03.2020						
Alterskategorie 1						
< 65 Jahre	180	180	183	183	0,08 [0,05; 0,11]	0,55 [0,34; 0,76]

Studie: CheckMate 9ER Subgruppe	Cabozantinib + Nivolumab		Sunitinib		Behandlungseffekt	
	N MW (SD) zu Studienbeginn	N LS-MW (SE) zum Auswertungszeitpunkt	N MW (SD) zu Studienbeginn	N LS-MW (SE) zum Auswertungszeitpunkt	Unterschied LS-MW [95 %-KI]	Unterschied Hedges's g [95 %-KI]
	0,77 (0,28)	0,03 (0,01)	0,74 (0,28)	-0,05 (0,01)		
≥ 65 Jahre	118 0,80 (0,20)	118 -0,04 (0,01)	103 0,73 (0,31)	103 -0,02 (0,01)	-0,02 [-0,06; 0,01]	-0,16 [-0,43; 0,10]
Alterskategorie 2						
< 65 Jahre	180 0,77 (0,28)	180 0,03 (0,01)	183 0,74 (0,28)	183 -0,05 (0,01)	0,08 [0,05; 0,11]	0,55 [0,34; 0,76]
≥ 65 – < 75 Jahre	92 0,80 (0,21)	92 -0,03 (0,01)	78 0,74 (0,28)	78 -0,01 (0,01)	-0,02 [-0,06; 0,01]	-0,20 [-0,51; 0,10]
≥ 75 Jahre	26 0,79 (0,16)	26 -0,06 (0,03)	25 0,72 (0,38)	25 -0,01 (0,03)	-0,05 [-0,14; 0,04]	-0,32 [-0,88; 0,23]
Thrombozytenzahl zu Studienbeginn						
≤ ULN	257 0,80 (0,23)	257 -0,01 (0,01)	253 0,75 (0,29)	253 -0,04 (0,01)	0,03 [0,01; 0,05]	0,23 [0,06; 0,41]
> ULN	39 0,69 (0,33)	39 0,08 (0,04)	32 0,66 (0,33)	32 -0,07 (0,05)	0,14 [0,02; 0,27]	0,55 [0,07; 1,03]
Nicht berichtet	2 0,86 (0,19)	2 –	1 0,85 (–)	1 –	–	–
Subpopulation D2						
Datenschnitt vom 10.09.2020						
Alterskategorie 1						
< 65 Jahre	140 0,75 (0,29)	140 0,05 (0,01)	137 0,73 (0,28)	137 -0,02 (0,01)	0,07 [0,04; 0,11]	0,52 [0,27; 0,76]
≥ 65 Jahre	87	87	81	81	-0,04 [-0,08; -0,00]	-0,33 [-0,64; -0,03]

Studie: CheckMate 9ER Subgruppe	Cabozantinib + Nivolumab		Sunitinib		Behandlungseffekt	
	N MW (SD) zu Studienbeginn	N LS-MW (SE) zum Auswertungszeitpunkt	N MW (SD) zu Studienbeginn	N LS-MW (SE) zum Auswertungszeitpunkt	Unterschied LS-MW [95 %-KI]	Unterschied Hedges's g [95 %-KI]
	0,80 (0,21)	-0,04 (0,01)	0,72 (0,31)	0,00 (0,02)		
Ethnische Zugehörigkeit						
Weiß	182 0,78 (0,24)	182 0,02 (0,01)	172 0,71 (0,30)	172 -0,03 (0,01)	0,04 [0,01; 0,07]	0,32 [0,11; 0,53]
Nicht-weiß	45 0,74 (0,32)	45 0,04 (0,02)	45 0,79 (0,27)	45 0,04 (0,03)	-0,00 [-0,07; 0,07]	-0,00 [-0,42; 0,41]
Nicht berichtet	0 –	0 –	1 1,00 (–)	1 –	–	–
IMDC-Risikoprofil zu Studienbeginn (IRT)						
1 – 2	173 0,79 (0,24)	173 0,02 (0,01)	167 0,76 (0,26)	167 -0,01 (0,01)	0,03 [0,01; 0,06]	0,30 [0,08; 0,51]
3 – 6	54 0,69 (0,31)	54 0,06 (0,03)	51 0,60 (0,34)	51 -0,05 (0,04)	0,11 [0,02; 0,21]	0,45 [0,06; 0,84]
Thrombozytenzahl zu Studienbeginn						
≤ ULN	186 0,78 (0,24)	186 0,01 (0,01)	186 0,73 (0,29)	186 -0,02 (0,01)	0,02 [-0,00; 0,05]	0,17 [-0,03; 0,38]
> ULN	39 0,70 (0,33)	39 0,07 (0,04)	31 0,68 (0,31)	31 -0,06 (0,05)	0,13 [0,01; 0,25]	0,51 [0,03; 0,99]
Nicht berichtet	2 0,86 (0,19)	2 –	1 0,85 (–)	1 –	–	–
Datenschnitt vom 30.03.2020						
Alterskategorie 1						
< 65 Jahre	140	140	137	137	0,08 [0,05; 0,12]	0,54 [0,30; 0,78]

Studie: CheckMate 9ER Subgruppe	Cabozantinib + Nivolumab		Sunitinib		Behandlungseffekt	
	N MW (SD) zu Studienbeginn	N LS-MW (SE) zum Auswertungszeitpunkt	N MW (SD) zu Studienbeginn	N LS-MW (SE) zum Auswertungszeitpunkt	Unterschied LS-MW [95 %-KI]	Unterschied Hedges's g [95 %-KI]
	0,75 (0,29)	0,04 (0,01)	0,73 (0,28)	-0,04 (0,01)		
≥ 65 Jahre	87 0,80 (0,21)	87 -0,04 (0,01)	81 0,72 (0,31)	81 0,01 (0,02)	-0,05 [-0,09; -0,01]	-0,36 [-0,67; -0,06]
Alterskategorie 2						
< 65 Jahre	140 0,75 (0,29)	140 0,04 (0,01)	137 0,73 (0,28)	137 -0,04 (0,01)	0,08 [0,05; 0,12]	0,54 [0,30; 0,78]
≥ 65 – < 75 Jahre	69 0,80 (0,22)	69 -0,04 (0,01)	61 0,74 (0,28)	61 0,01 (0,02)	-0,05 [-0,09; -0,00]	-0,38 [-0,73; -0,03]
≥ 75 Jahre	18 0,79 (0,16)	18 -0,05 (0,05)	20 0,66 (0,40)	20 -0,01 (0,05)	-0,03 [-0,19; 0,12]	-0,15 [-0,79; 0,49]
Ethnische Zugehörigkeit						
Weiß	182 0,78 (0,24)	182 0,01 (0,01)	172 0,71 (0,30)	172 -0,03 (0,01)	0,04 [0,01; 0,06]	0,27 [0,06; 0,48]
Nicht-weiß	45 0,74 (0,32)	45 0,02 (0,03)	45 0,79 (0,27)	45 0,05 (0,03)	-0,03 [-0,10; 0,05]	-0,15 [-0,56; 0,27]
Nicht berichtet	0 –	0 –	1 1,00 (–)	1 –	–	–
IMDC-Risikoprofil zu Studienbeginn (IRT)						
1 – 2	173 0,79 (0,24)	173 0,01 (0,01)	167 0,76 (0,26)	167 -0,02 (0,01)	0,03 [0,01; 0,06]	0,28 [0,07; 0,49]
3 – 6	54 0,69 (0,31)	54 0,06 (0,03)	51 0,60 (0,34)	51 -0,05 (0,04)	0,11 [0,01; 0,21]	0,44 [0,05; 0,83]

Studie: CheckMate 9ER Subgruppe	Cabozantinib + Nivolumab		Sunitinib		Behandlungseffekt	
	N MW (SD) zu Studienbeginn	N LS-MW (SE) zum Auswertungszeitpunkt	N MW (SD) zu Studienbeginn	N LS-MW (SE) zum Auswertungszeitpunkt	Unterschied LS-MW [95 %-KI]	Unterschied Hedges's g [95 %-KI]
Thrombozytenzahl zu Studienbeginn						
≤ ULN	186 0,78 (0,24)	186 -0,00 (0,01)	186 0,73 (0,29)	186 -0,02 (0,01)	0,02 [-0,01; 0,04]	0,12 [-0,08; 0,33]
> ULN	39 0,69 (0,33)	39 0,07 (0,04)	31 0,68 (0,31)	31 -0,06 (0,05)	0,13 [0,01; 0,25]	0,51 [0,03; 0,99]
Nicht berichtet	2 0,86 (0,19)	2 –	1 0,85 (–)	1 –	–	–
Abkürzungen: EQ-5D-3L: European Quality of Life 5 Dimensions-3 level questionaire; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; IRT: Interactive Response Technology; KI: Konfidenzintervall, LS: Least-Squares (kleinste Quadrate), N: Anzahl, MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; ULN: Upper limit of normal.						

Tabelle 4-57: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: CheckMate 9ER Subgruppe	Cabozantinib + Nivolumab		Sunitinib		Behandlungseffekt	
	N MW (SD) zu Studienbeginn	N LS-MW (SE) zum Auswertungszeitpunkt	N MW (SD) zu Studienbeginn	N LS-MW (SE) zum Auswertungszeitpunkt	Unterschied LS-MW [95 %-KI]	Unterschied Hedges's g [95 %-KI]
Gesamtpopulation						
Datenschnitt vom 30.03.2020						
Hämoglobin						
< LLN	137 70,01 (23,41)	137 6,45 (0,96)	119 72,78 (22,48)	119 2,09 (1,20)	4,36 [1,32; 7,41]	0,36 [0,11; 0,61]
≥ LLN	159 78,84 (19,49)	159 1,15 (0,68)	166 78,87 (19,38)	166 -0,75 (0,79)	1,89 [-0,16; 3,94]	0,20 [-0,02; 0,42]

Studie: CheckMate 9ER Subgruppe	Cabozantinib + Nivolumab		Sunitinib		Behandlungseffekt	
	N MW (SD) zu Studienbeginn	N LS-MW (SE) zum Auswertungszeitpunkt	N MW (SD) zu Studienbeginn	N LS-MW (SE) zum Auswertungszeitpunkt	Unterschied LS-MW [95 %-KI]	Unterschied Hedges's g [95 %-KI]
Nicht berichtet	2 85,00 (21,21)	2 –	0 –	0 –	–	–
Subpopulation D2						
Datenschnitt vom 10.09.2020						
Korrigiertes Kalzium						
≤ 10 mg/dl	166 74,57 (23,54)	166 3,69 (0,71)	164 76,46 (21,51)	164 0,33 (0,84)	3,36 [1,19; 5,54]	0,34 [0,12; 0,56]
> 10 mg/dl	52 71,40 (21,27)	52 8,45 (1,84)	46 72,98 (20,26)	46 1,63 (2,27)	6,82 [1,02; 12,62]	0,48 [0,07; 0,88]
Nicht berichtet	9 75,33 (20,43)	9 –	7 62,14 (29,70)	7 –	–	–
Datenschnitt vom 30.03.2020						
Alterskategorie 1						
< 65 Jahre	140 74,10 (22,60)	140 5,97 (0,78)	136 73,63 (23,24)	136 1,03 (0,98)	4,94 [2,48; 7,40]	0,48 [0,24; 0,72]
≥ 65 Jahre	87 73,44 (23,36)	87 1,66 (1,32)	81 78,01 (18,38)	81 0,01 (1,45)	1,65 [-2,23; 5,53]	0,13 [-0,17; 0,43]
Alterskategorie 2						
< 65 Jahre	140 74,10 (22,60)	140 5,97 (0,78)	136 73,63 (23,24)	136 1,03 (0,98)	4,94 [2,48; 7,40]	0,48 [0,24; 0,72]
≥ 65 – < 75 Jahre	69 72,90 (24,29)	69 2,03 (1,45)	61 78,03 (18,81)	61 1,53 (1,61)	0,50 [-3,81; 4,81]	0,04 [-0,31; 0,39]
≥ 75 Jahre	18	18	20	20	1,83 [-8,67; 12,34]	0,11 [-0,52; 0,75]

Studie: CheckMate 9ER Subgruppe	Cabozantinib + Nivolumab		Sunitinib		Behandlungseffekt	
	N MW (SD) zu Studienbeginn	N LS-MW (SE) zum Auswertungszeitpunkt	N MW (SD) zu Studienbeginn	N LS-MW (SE) zum Auswertungszeitpunkt	Unterschied LS-MW [95 %-KI]	Unterschied Hedges's g [95 %-KI]
	75,50 (19,88)	-2,29 (3,79)	77,95 (17,44)	-4,12 (3,51)		
Korrigiertes Kalzium						
≤ 10 mg/dl	166 74,53 (23,51)	166 3,26 (0,76)	164 76,46 (21,51)	164 0,11 (0,89)	3,15 [0,83; 5,47]	0,30 [0,08; 0,51]
> 10 mg/dl	52 71,40 (21,27)	52 8,70 (1,85)	46 72,98 (20,26)	46 1,17 (2,22)	7,52 [1,78; 13,27]	0,53 [0,12; 0,94]
Nicht berichtet	9 75,33 (20,43)	9 –	7 62,14 (29,70)	7 –	–	–
Abkürzungen: dl: Deziliter; EQ-5D VAS: European Quality of Life 5 Dimensions Visual Analogue Scale; KI: Konfidenzintervall, LLN: Lower limit of normal; LS: Least-Squares (kleinste Quadrate), N: Anzahl, MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.						

Tabelle 4-58: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für FKSI-19 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: CheckMate 9ER Subgruppe	Cabozantinib + Nivolumab		Sunitinib		Behandlungseffekt	
	N MW (SD) zu Studienbeginn	N LS-MW (SE) zum Auswertungszeitpunkt	N MW (SD) zu Studienbeginn	N LS-MW (SE) zum Auswertungszeitpunkt	Unterschied LS-MW [95 %-KI]	Unterschied Hedges's g [95 %-KI]
Gesamtpopulation						
Datenschnitt vom 10.09.2020						
Thrombozytenzahl zu Studienbeginn						
≤ ULN	255 60,02 (9,66)	255 -1,44 (0,33)	252 59,67 (9,39)	252 -2,89 (0,40)	1,45 [0,43; 2,47]	0,25 [0,07; 0,43]
> ULN	39 50,87 (12,76)	39 5,89 (1,13)	32 53,80 (11,67)	32 -1,93 (1,54)	7,82 [3,96; 11,67]	0,99 [0,49; 1,48]

Studie: CheckMate 9ER Subgruppe	Cabozantinib + Nivolumab		Sunitinib		Behandlungseffekt	
	N MW (SD) zu Studienbeginn	N LS-MW (SE) zum Auswertungszeitpunkt	N MW (SD) zu Studienbeginn	N LS-MW (SE) zum Auswertungszeitpunkt	Unterschied LS-MW [95 %-KI]	Unterschied Hedges's g [95 %-KI]
Nicht berichtet	2 65,50 (10,61)	2 –	1 63,00 (–)	1 -	–	–
Datenschnitt vom 30.03.2020						
Thrombozytenzahl zu Studienbeginn						
≤ ULN	255 60,02 (9,66)	255 -1,49 (0,36)	252 59,67 (9,39)	252 -3,40 (0,43)	1,91 [0,82; 3,00]	0,31 [0,13; 0,49]
> ULN	39 50,87 (12,76)	39 5,89 (1,13)	32 53,80 (11,67)	32 -1,93 (1,54)	7,82 [3,96; 11,67]	0,99 [0,49; 1,48]
Nicht berichtet	2 65,50 (10,61)	2 –	1 63,00 (–)	1 –	–	–
Vorausgegangene Strahlentherapie						
Nein	251 59,18 (10,83)	251 55,85 (10,87)	245 59,54 (9,56)	245 -3,42 (0,45)	3,16 [2,00; 4,32]	0,49 [0,31; 0,67]
Ja	45 57,02 (8,78)	45 -1,31 (0,90)	40 55,85 (10,87)	40 -0,43 (1,07)	-0,88 [-3,66; 1,90]	-0,14 [-0,57; 0,29]
Subpopulation D2						
Datenschnitt vom 10.09.2020						
Thrombozytenzahl zu Studienbeginn						
≤ ULN	186 59,27 (10,09)	186 -0,78 (0,40)	186 58,99 (9,67)	186 -2,86 (0,48)	2,08 [0,86; 3,31]	0,35 [0,14; 0,56]
> ULN	39 50,87 (12,76)	39 5,83 (1,12)	31 54,22 (11,62)	31 -1,70 (1,54)	7,53 [3,66; 11,39]	0,96 [0,46; 1,46]
Nicht berichtet	2	2	1	1	–	–

Studie: CheckMate 9ER Subgruppe	Cabozantinib + Nivolumab		Sunitinib		Behandlungseffekt	
	N MW (SD) zu Studienbeginn	N LS-MW (SE) zum Auswertungszeitpunkt	N MW (SD) zu Studienbeginn	N LS-MW (SE) zum Auswertungszeitpunkt	Unterschied LS-MW [95 %-KI]	Unterschied Hedges's g [95 %-KI]
	65,50 (10,61)	–	63,00 (–)	–		

Abkürzungen: FKSI: Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index; KI: Konfidenzintervall, LS: Least-Squares (kleinste Quadrate), N: Anzahl, MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; ULN: Upper limit of normal.

Tabelle 4-59: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für FKSI-DRS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: CheckMate 9ER Subgruppe	Cabozantinib + Nivolumab		Sunitinib		Behandlungseffekt	
	N MW (SD) zu Studienbeginn	N LS-MW (SE) zum Auswertungszeitpunkt	N MW (SD) zu Studienbeginn	N LS-MW (SE) zum Auswertungszeitpunkt	Unterschied LS-MW [95 %-KI]	Unterschied Hedges's g [95 %-KI]
Gesamtpopulation						
Datenschnitt vom 10.09.2020						
Karnofsky Performance Status						
100-90	235 31,52 (4,37)	235 0,29 (0,14)	217 31,37 (4,23)	217 -0,76 (0,18)	1,05 [0,61; 1,50]	0,45 [0,26; 0,64]
< 90	61 25,57 (5,38)	61 3,22 (0,38)	68 26,99 (5,67)	68 1,08 (0,43)	2,14 [0,99; 3,28]	0,65 [0,29; 1,00]
Absolute Neutrophilenzahl						
≤ ULN	278 30,61 (4,87)	278 0,68 (0,13)	271 30,42 (4,96)	271 -0,50 (0,16)	1,17 [0,76; 1,59]	0,48 [0,31; 0,65]
> ULN	16 24,56 (7,08)	16 5,39 (1,41)	14 28,36 (4,91)	14 1,29 (1,28)	4,10 [-0,07; 8,26]	0,76 [0,01; 1,50]
Nicht berichtet	2 32,00 (5,66)	2 –	0 –	0	–	–

Studie: CheckMate 9ER Subgruppe	Cabozantinib + Nivolumab		Sunitinib		Behandlungseffekt	
	N MW (SD) zu Studienbeginn	N LS-MW (SE) zum Auswertungszeitpunkt	N MW (SD) zu Studienbeginn	N LS-MW (SE) zum Auswertungszeitpunkt	Unterschied LS-MW [95 %-KI]	Unterschied Hedges's g [95 %-KI]
Thrombozytenzahl zu Studienbeginn						
≤ ULN	255 30,91 (4,63)	255 0,25 (0,13)	252 30,70 (4,62)	252 -0,60 (0,16)	0,84 [0,44; 1,25]	0,37 [0,19; 0,54]
> ULN	39 26,15 (6,65)	39 4,18 (0,54)	32 27,24 (6,43)	32 0,59 (0,73)	3,58 [1,75; 5,42]	0,95 [0,45; 1,44]
Nicht berichtet	2 32,00 (5,66)	2 –	1 34,00 (–)	1 –	–	–
Datenschnitt vom 30.03.2020						
LDH-Level zu Studienbeginn						
≤ 1,5 × ULN	280 30,41 (5,04)	280 0,74 (0,14)	273 30,42 (4,85)	273 -0,56 (0,18)	1,30 [0,85; 1,75]	0,49 [0,32; 0,66]
> 1,5 × ULN	14 27,14 (6,95)	14 3,77 (1,59)	10 26,90 (6,97)	10 -0,65 (1,66)	4,42 [-0,41; 9,25]	0,75 [-0,09; 1,60]
Nicht berichtet	2 36,00 (0,00)	2 –	2 34,50 (2,12)	2 –	–	–
Absolute Neutrophilenzahl						
≤ ULN	278 30,61 (4,87)	278 0,66 (0,14)	271 30,42 (4,96)	271 -0,63 (0,17)	1,30 [0,86; 1,74]	0,50 [0,33; 0,67]
> ULN	16 24,56 (7,08)	16 5,39 (1,41)	14 28,36 (4,91)	14 1,29 (1,28)	4,10 [-0,07; 8,26]	0,76 [0,01; 1,50]
Nicht berichtet	2 32,00 (5,66)	2 –	0 –	0 –	–	–

Studie: CheckMate 9ER Subgruppe	Cabozantinib + Nivolumab		Sunitinib		Behandlungseffekt	
	N MW (SD) zu Studienbeginn	N LS-MW (SE) zum Auswertungszeitpunkt	N MW (SD) zu Studienbeginn	N LS-MW (SE) zum Auswertungszeitpunkt	Unterschied LS-MW [95 %-KI]	Unterschied Hedges's g [95 %-KI]
Thrombozytenzahl zu Studienbeginn						
≤ ULN	255 30,91 (4,63)	255 0,22 (0,14)	252 30,70 (4,62)	252 -0,76 (0,17)	0,98 [0,55; 1,41]	0,40 [0,22; 0,58]
> ULN	39 26,15 (6,65)	39 4,18 (0,54)	32 27,24 (6,43)	32 0,59 (0,73)	3,58 [1,75; 5,42]	0,95 [0,45; 1,44]
Nicht berichtet	2 32,00 (5,66)	2 –	1 34,00 (–)	1 –	–	–
Subpopulation D2						
Datenschnitt vom 10.09.2020						
IMDC-Risikoprofil zu Studienbeginn (IRT)						
1 – 2	173 30,89 (4,57)	173 0,58 (0,17)	167 30,85 (4,60)	167 -0,64 (0,20)	1,22 [0,70; 1,73]	0,51 [0,29; 0,73]
3 – 6	54 26,64 (6,30)	54 3,69 (0,43)	51 27,07 (5,72)	51 0,77 (0,54)	2,92 [1,56; 4,29]	0,83 [0,43; 1,23]
IMDC-Risikoprofil zu Studienbeginn (CRF)						
0	2 32,00 (5,66)	2 -	3 34,33 (1,53)	3 -	-	-
1 – 2	171 30,89 (4,55)	171 0,57 (0,17)	164 30,79 (4,62)	164 -0,53 (0,20)	1,10 [0,58; 1,62]	0,46 [0,25; 0,68]
3 – 6	54 26,60 (6,32)	54 3,78 (0,41)	51 27,07 (5,72)	51 0,81 (0,52)	2,97 [1,65; 4,28]	0,87 [0,47; 1,28]
Thrombozytenzahl zu Studienbeginn						
≤ ULN	186	186	186	186	1,11 [0,62; 1,61]	0,46 [0,25; 0,67]

Studie: CheckMate 9ER Subgruppe	Cabozantinib + Nivolumab		Sunitinib		Behandlungseffekt	
	N MW (SD) zu Studienbeginn	N LS-MW (SE) zum Auswertungszeitpunkt	N MW (SD) zu Studienbeginn	N LS-MW (SE) zum Auswertungszeitpunkt	Unterschied LS-MW [95 %-KI]	Unterschied Hedges's g [95 %-KI]
	30,64 (4,69)	0,54 (0,16)	30,37 (4,76)	-0,58 (0,20)		
> ULN	39 26,15 (6,65)	39 4,15 (0,54)	31 27,41 (6,47)	31 0,76 (0,72)	3,39 [1,58; 5,20]	0,92 [0,42; 1,41]
Nicht berichtet	2 32,00 (5,66)	2 –	1 34,00 (–)	1 –	–	–
Datenschnitt vom 30.03.2020						
IMDC-Risikoprofil zu Studienbeginn (IRT)						
1 – 2	173 30.89 (4.57)	173 0.54 (0.18)	167 30.85 (4.60)	167 -0.72 (0.22)	1.26 [0.71; 1.81]	0.49 [0.27; 0.71]
3 – 6	54 26.64 (6.30)	54 3.67 (0.43)	51 27.07 (5.72)	51 0.76 (0.54)	2.91 [1.53; 4.29]	0.82 [0.42; 1.22]
IMDC-Risikoprofil zu Studienbeginn (CRF)						
0	2 32,00 (5,66)	2 -	3 34,33 (1,53)	3 -	-	-
1 – 2	171 30,89 (4,55)	171 0,52 (0,18)	164 30,79 (4,62)	164 -0,60 (0,22)	1,13 [0,57; 1,68]	0,44 [0,22; 0,66]
3 – 6	54 26,60 (6,32)	54 3,75 (0,42)	51 27,07 (5,72)	51 0,80 (0,53)	2,95 [1,62; 4,28]	0,86 [0,46; 1,26]
Thrombozytenzahl zu Studienbeginn						
≤ ULN	186 30,64 (4,69)	186 0,51 (0,18)	186 30,37 (4,76)	186 -0,62 (0,21)	1,13 [0,59; 1,67]	0,43 [0,22; 0,64]
> ULN	39 26,15 (6,65)	39 4,15 (0,54)	31 27,41 (6,47)	31 0,76 (0,72)	3,39 [1,58; 5,20]	0,92 [0,42; 1,41]

Studie: CheckMate 9ER Subgruppe	Cabozantinib + Nivolumab		Sunitinib		Behandlungseffekt	
	N MW (SD) zu Studienbeginn	N LS-MW (SE) zum Auswertungszeitpunkt	N MW (SD) zu Studienbeginn	N LS-MW (SE) zum Auswertungszeitpunkt	Unterschied LS-MW [95 %-KI]	Unterschied Hedges's g [95 %-KI]
Nicht berichtet	2 32,00 (5,66)	2 –	1 34,00 (–)	1 –	–	–
Abkürzungen: CRF: Case Report Form; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; IRT: Interactive Response Technology; FKSI-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index-Disease-Related Symptom Subscale; KI: Konfidenzintervall, LDH: L-Lactatdehydrogenase; LS: Least-Squares (kleinste Quadrate), N: Anzahl, MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; ULN: Upper limit of normal.						

Tabelle 4-60: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Unerwünschte Ereignisse ohne Berücksichtigung von Progressionsereignissen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie/ Daten-schnitt / Sub-gruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
CheckMate 9ER (CA2099ER)								
Nachbeobachtungsdauer: 30 Tage								
Gesamtpopulation								
Datenschnitt vom 10.09.2020								
Geografische Region								
USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa	157	157 (100,0)	0,46 [0,33; 0,49]	155	153 (98,7)	0,43 [0,36; 0,49]	0,8934	1,02 [0,82; 1,28]
Rest der Welt	163	162 (99,4)	0,46 [0,43; 0,49]	165	164 (99,4)	0,36 [0,26; 0,39]	0,0025	0,72 [0,58; 0,90]

Studie/ Datenschnitt / Subgruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
Subpopulation D1								
Datenschnitt vom 10.09.2020								
Karnofsky Performance Status								
100 – 90	67	67 (100,0)	0,46 [0,30; 0,49]	58	58 (100,0)	0,43 [0,36; 0,49]	0,6025	0,92 [0,64; 1,31]
< 90	7	7 (100,0)	0,10 [0,03; 0,13]	13	13 (100,0)	0,33 [0,07; 0,72]	0,0633	2,54 [0,93; 6,97]
Subpopulation D2								
Datenschnitt vom 10.09.2020								
Geografische Region								
USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa	118	118 (100,0)	0,46 [0,30; 0,49]	118	116 (98,3)	0,44 [0,33; 0,53]	0,8258	1,03 [0,80; 1,34]
Rest der Welt	128	127 (99,2)	0,46 [0,46; 0,49]	131	130 (99,2)	0,33 [0,26; 0,39]	0,0005	0,65 [0,50; 0,83]
Nachbeobachtungsdauer: 100 Tage								
Gesamtpopulation								
Datenschnitt vom 10.09.2020								
Geografische Region								
USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa	157	157 (100,0)	0,46 [0,33; 0,49]	155	153 (98,7)	0,43 [0,36; 0,49]	0,8492	1,03 [0,82; 1,29]
Rest der Welt	163	163 (100,0)	0,46 [0,43; 0,49]	165	164 (99,4)	0,36 [0,26; 0,39]	0,0036	0,73 [0,58; 0,91]

Studie/ Daten-schnitt / Sub-gruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
Subpopulation D1								
Datenschnitt vom 10.09.2020								
Karnofsky Performance Status								
100 – 90	67	67 (100,0)	0,46 [0,30; 0,49]	58	58 (100,0)	0,43 [0,36; 0,49]	0,6025	0,92 [0,64; 1,31]
< 90	7	7 (100,0)	0,10 [0,03; 0,13]	13	13 (100,0)	0,33 [0,07; 0,72]	0,0633	2,54 [0,93; 6,97]
Subpopulation D2								
Datenschnitt vom 10.09.2020								
Geografische Region								
USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa	118	118 (100,0)	0,46 [0,30; 0,49]	118	116 (98,3)	0,44 [0,33; 0,53]	0,7678	1,04 [0,81; 1,35]
Rest der Welt	128	128 (100,0)	0,46 [0,46; 0,49]	131	130 (99,2)	0,33 [0,26; 0,39]	0,0008	0,66 [0,51; 0,84]

[1]: Median und 95 % KI wurden mittels eines unstratifizierten Produkt-Limit-Schätzer-Überlebensmodell geschätzt.

[2]: Der P-Wert basiert auf einem unstratifizierten Log-Rank-Test

[3]: Die Hazard Ratio basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate) und war relativ zur Sunitinib-Gruppe mit < 1 zugunsten der Cabozantinib + Nivolumab-Gruppe.

Abkürzungen: ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; n.e.: nicht erreicht.

Tabelle 4-61: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ohne Berücksichtigung von Progressionsereignissen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie/ Daten-schnitt / Sub-gruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
CheckMate 9ER (CA2099ER)								
Nachbeobachtungsdauer: 30 Tage								
Gesamtpopulation								
Datenschnitt vom 10.09.2020								
IMDC-Risikoprofil zu Studienbeginn (CRF)								
0	74	35 (47,3)	19,58 [14,16; n. e.]	72	19 (26,4)	n. e. [24,61; n. e.]	0,0482	1,74 [1,00; 3,05]
1 – 2	186	80 (43,0)	n. e. [14,98; n. e.]	182	64 (35,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,9721	1,01 [0,72; 1,40]
3 – 6	60	31 (51,7)	14,06 [6,70; n. e.]	66	33 (50,0)	7,03 [2,50; n. e.]	0,1559	0,70 [0,42; 1,15]
IMDC-Risikoprofil zu Studienbeginn (IRT)								
0	74	35 (47,3)	19,58 [14,16; n. e.]	71	19 (26,8)	n. e. [24,61; n. e.]	0,0546	1,72 [0,98; 3,01]
1 – 2	185	81 (43,8)	n. e. [14,95; n. e.]	183	64 (35,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,8208	1,04 [0,75; 1,44]
3 – 6	61	30 (49,2)	16,59 [8,97; n. e.]	66	33 (50,0)	7,03 [2,50; n. e.]	0,0998	0,65 [0,39; 1,09]

Studie/ Daten-schnitt / Sub-gruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
Karnofsky Performance Status								
100 – 90	254	108 (42,5)	n. e. [16,82; n. e.]	237	65 (27,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0873	1,31 [0,96; 1,78]
< 90	66	38 (57,6)	8,97 [3,06; 23,66]	83	51 (61,4)	6,44 [2,37; 10,58]	0,1973	0,76 [0,50; 1,16]
Korrigiertes Kalzium								
≤ 10 mg/dl	247	111 (44,9)	21,22 [15,21; n. e.]	241	77 (32,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,1424	1,24 [0,93; 1,66]
> 10 mg/dl	58	27 (46,6)	18,33 [10,51; n. e.]	68	33 (48,5)	10,55 [3,71; n. e.]	0,1097	0,66 [0,39; 1,10]
Nicht berichtet	15	8 (53,3)	23,06 [1,64; n. e.]	11	6 (54,5)	6,77 [0,95; n. e.]	0,2460	0,52 [0,17; 1,60]
LDH-Level zu Studienbeginn								
≤ 1,5 × ULN	301	138 (45,8)	19,58 [15,21; n. e.]	295	100 (33,9)	n. e. [24,61; n. e.]	0,3095	1,14 [0,88; 1,48]
> 1,5 × ULN	15	6 (40,0)	n. e. [0,39; n. e.]	23	16 (69,6)	1,18 [0,85; 11,66]	0,0426	0,38 [0,14; 1,00]
Nicht berichtet	4	2 (50,0)	Nicht berechenbar	2	0 (0,0)	Nicht berechenbar	–	Nicht berechenbar
Zeit von der Erstdiagnose bis zur Randomisierung								
< 1 Jahr	208	92 (44,2)	23,66 [14,16; n. e.]	210	71 (33,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,7086	1,06 [0,78; 1,45]
≥ 1 Jahr	111	53 (47,7)	19,58 [12,65; n. e.]	108	44 (40,7)	n. e. [12,65; n. e.]	0,9996	1,00 [0,67; 1,49]

Studie/ Datenschnitt / Subgruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
Nicht berichtet	1	1 (100,0)	Nicht berechenbar	2	1/ (50,0)	Nicht berechenbar	–	Nicht berechenbar
Subpopulation D1								
Datenschnitt vom 30.03.2020								
Geografische Region								
USA / Kanada / Westeuropa /Nordeuropa	39	16 (41,0)	18,89 [14,16; n. e.]	37	13 (35,1)	n. e. [5,75; n. e.]	0,9527	1,02 [0,49; 2,13]
Rest der Welt	35	17 (48,6)	15,61 [5,78; n. e.]	34	5 (14,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0069	3,61 [1,33; 9,79]
Subpopulation D2								
Datenschnitt vom 10.09.2020								
LDH-Level zu Studienbeginn								
≤ 1,5 × ULN	229	104 (45,4)	21,22 [14,13; n. e.]	225	82 (36,4)	n. e. [18,10; n. e.]	0,9775	1,00 [0,75; 1,34]
> 1,5 × ULN	15	6 (40,0)	n. e. [0,39; n. e.]	22	15 (68,2)	1,22 [0,69; 11,66]	0,0530	0,39 [0,15; 1,04]
Nicht berichtet	2	1 (50,0)	Nicht berechenbar	2	0 (0,0)	Nicht berechenbar	–	Nicht berechenbar
Datenschnitt vom 30.03.2020								
Korrigiertes Kalzium								
≤ 10 mg/dl	180	79/ (43,9 %)	16,46 [12,52; n. e.]	180	60 (33,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,4533	1,14 [0,81; 1,59]
> 10 mg/dl	56	23 (41,1)	n. e. [10,51; n. e.]	61	30 (49,2)	7,85 [2,63; n. e.]	0,0389	0,56 [0,32; 0,98]

Studie/ Datenschnitt / Subgruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
Nicht berichtet	10	4 (40,0)	n. e. [0,10; n. e.]	8	5 (62,5)	2,76 [0,46; n. e.]	0,1883	0,42 [0,11; 1,59]
LDH-Level zu Studienbeginn								
≤ 1,5 × ULN	229	99 (43,2)	16,82 [14,06; n. e.]	225	80 (35,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,9961	1,00 [0,74; 1,34]
> 1,5 × ULN	15	6 (40,0)	n. e. [0,39; n. e.]	22	15 (68,2)	1,22 [0,69; 11,66]	0,0530	0,39 [0,15; 1,04]
Nicht berichtet	2	1 (50,0)	Nicht berechenbar	2	0 (0,0)	Nicht berechenbar	–	Nicht berechenbar
Nachbeobachtungsdauer: 100 Tage								
Gesamtpopulation								
Datenschnitt vom 10.09.2020								
IMDC-Risikoprofil zu Studienbeginn (CRF)								
0	74	36 (48,6)	18,89 [12,65; n. e.]	72	21 (29,2)	n. e. [24,61; n. e.]	0,0593	1,67 [0,97; 2,86]
1 – 2	186	91 (48,9)	21,22 [12,22; n. e.]	182	72 (39,6)	n. e. [15,21; n. e.]	0,7792	1,05 [0,77; 1,42]
3 – 6	60	33 (55,0)	14,06 [6,70; 23,66]	66	38 (57,6)	5,68 [2,50; 19,25]	0,0826	0,66 [0,41; 1,06]
IMDC-Risikoprofil zu Studienbeginn (IRT)								
0	74	36 (48,6)	18,89 [12,65; n. e.]	71	21 (29,6)	n. e. [24,61; n. e.]	0,0659	1,65 [0,96; 2,83]
1 – 2	185	92 (49,7)	19,22 [12,09; n. e.]	183	72 (39,3)	n. e. [15,21; n. e.]	0,6353	1,08 [0,79; 1,47]

Studie/ Daten-schnitt / Sub-gruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
3 – 6	61	32 (52,5)	14,13 [7,16; n. e.]	66	38 (57,6)	5,68 [2,50; 19,25]	0,0446	0,61 [0,38; 0,99]
Karnofsky Performance Status								
100 – 90	254	118 (46,5)	21,88 [16,46; n. e.]	237	75 (31,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0874	1,29 [0,96; 1,72]
< 90	66	42 (63,6)	7,66 [2,99; 14,06]	83	56 (67,5)	5,75 [2,37; 7,85]	0,1783	0,76 [0,51; 1,14]
LDH-Level zu Studienbeginn								
≤ 1,5 × ULN	301	150 (49,8)	18,86 [14,16; 23,66]	295	112 (38,0)	n. e. [21,29; n. e.]	0,2776	1,15 [0,90; 1,46]
> 1,5 × ULN	15	8 (53,3)	11,93 [0,39; n. e.]	23	19 (82,6)	1,18 [0,85; 3,38]	0,0253	0,39 [0,17; 0,91]
Nicht berichtet	4	2 (50,0)	Nicht berechenbar	2	0 (0,0)	Nicht berechenbar	–	Nicht berechenbar
Zeit von der Erstdiagnose bis zur Randomisierung								
< 1 Jahr	208	103 (49,5)	17,18 [12,22; n. e.]	210	84 (40,0)	n. e. [15,21; n. e.]	0,8346	1,03 [0,77; 1,38]
≥ 1 Jahr	111	56 (50,5)	18,86 [12,52; n. e.]	108	46 (42,6)	n. e. [12,65; n. e.]	0,8699	1,03 [0,70; 1,53]
Nicht berichtet	1	1 (100,0)	Nicht berechenbar	2	1/ (50,0)	Nicht berechenbar	–	Nicht berechenbar

Studie/ Datenschnitt / Subgruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
Subpopulation D1								
Datenschnitt vom 10.09.2020								
Geografische Region								
USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa	39	17 (43,6)	n. e. [14,16; n. e.]	37	15 (40,5)	n. e. [5,49; n. e.]	0,8794	0,95 [0,47; 1,90]
Rest der Welt	35	19 (54,3)	15,61 [5,78; n. e.]	34	6 (17,6)	n. e. [24,61; n. e.]	0,0033	3,63 [1,45; 9,09]
Subpopulation D2								
Datenschnitt vom 10.09.2020								
IMDC-Risikoprofil zu Studienbeginn (IRT)								
1 – 2	185	92 (49,7)	19,22 [12,09; n. e.]	183	72 (39,3)	n. e. [15,21; n. e.]	0,6353	1,08 [0,79; 1,47]
3 – 6	61	32 (52,5)	14,13 [7,16; n. e.]	66	38 (57,6)	5,68 [2,50; 19,25]	0,0446	0,61 [0,38; 0,99]
LDH-Level zu Studienbeginn								
≤ 1,5 × ULN	229	115 (50,2)	16,82 [12,52; 23,66]	225	92 (40,9)	n. e. [14,95; n. e.]	0,8950	1,02 [0,77; 1,34]
> 1,5 × ULN	15	8 (53,3)	11,93 [0,39; n. e.]	22	18 (81,8)	1,22 [0,69; 4,60]	0,0312	0,40 [0,17; 0,94]
Nicht berichtet	2	1 (50,0)	Nicht berechenbar	2	0 (0,0)	Nicht berechenbar	–	Nicht berechenbar

[1]: Median und 95 % KI wurden mittels eines unstratifizierten Produkt-Limit-Schätzer-Überlebensmodell geschätzt.
[2]: Der P-Wert basiert auf einem unstratifizierten Log-Rank-Test

Studie/ Datenschnitt / Subgruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
[3]: Die Hazard Ratio basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate) und war relativ zur Sunitinib-Gruppe mit < 1 zugunsten der Cabozantinib + Nivolumab-Gruppe.								
Abkürzungen: ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; n.e.: nicht erreicht.								

Tabelle 4-62: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Schwere UE (mit CTCAE-Grad ≥ 3) ohne Berücksichtigung von Progressionsereignissen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie/ Datenschnitt / Subgruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
CheckMate 9ER (CA2099ER)								
Nachbeobachtungsdauer: 30 Tage								
Subpopulation D2								
Datenschnitt vom 10.09.2020								
Zeit von der Erstdiagnose bis zur Randomisierung								
< 1 Jahr	194	149 (76,8)	3,75 [2,50; 5,45]	191	126 (66,0)	3,42 [2,46; 6,18]	0,8533	0,98 [0,77; 1,24]
≥ 1 Jahr	51	40 (78,4)	6,28 [2,73; 8,51]	58	50 (86,2 %)	1,41 [0,76; 4,04]	0,0084	0,57 [0,38; 0,87]
Nicht berichtet	1	1 (10,0)	Nicht berechenbar	0	0 (0,0)	Nicht berechenbar	–	Nicht berechenbar
[1]: Median und 95 % KI wurden mittels eines unstratifizierten Produkt-Limit-Schätzer-Überlebensmodell geschätzt. [2]: Der P-Wert basiert auf einem unstratifizierten Log-Rank-Test								

Studie/ Datenschnitt / Subgruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
[3]: Die Hazard Ratio basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate) und war relativ zur Sunitinib-Gruppe mit < 1 zugunsten der Cabozantinib + Nivolumab-Gruppe.								
Abkürzungen: ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; n.e.: nicht erreicht.								

Tabelle 4-63: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Berücksichtigung von Progressionsereignissen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie/ Datenschnitt / Subgruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
CheckMate 9ER (CA2099ER)								
Nachbeobachtungsdauer: 30 Tage								
Gesamtpopulation								
Datenschnitt vom 10.09.2020								
LDH-Level zu Studienbeginn								
≤ 1,5 × ULN	301	92 (30,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	295	39 (13,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0003	1,97 [1,36; 2,87]
> 1,5 × ULN	15	3 (20,0)	n. e. [14,52; n. e.]	23	11 (47,8)	11,66 [1,02; n. e.]	0,0380	0,26 [0,07; 1,00]
Nicht berichtet	4	3 (75,0)	Nicht berechenbar	2	0 (0,0)	Nicht berechenbar	–	Nicht berechenbar

Studie/ Daten-schnitt / Sub-gruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
Subpopulation D2								
Datenschnitt vom 10.09.2020								
LDH-Level zu Studienbeginn								
≤ 1,5 × ULN	229	70 (30,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	225	31 (13,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0054	1,81 [1,18; 2,77]
> 1,5 × ULN	15	3 (20,0)	n. e. [14,52; n. e.]	22	10 (45,5)	11,66 [1,02; n. e.]	0,0520	0,28 [0,07; 1,08]
Nicht berichtet	2	1 (50,0)	Nicht berechenbar	2	0 (0,0)	Nicht berechenbar	–	Nicht berechenbar
Absolute Neutrophilenzahl								
≤ ULN	225	66/225 (29,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	226	33 (14,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0215	1,63 [1,07; 2,48]
> ULN	19	7 (36,8)	22,01 [5,82; 22,01]	23	8 (34,8)	9,03 [1,25; n. e.]	0,4439	0,66 [0,23; 1,92]
Nicht berichtet	2	1 (50,0)	Nicht berechenbar	0	0 (0,0)	Nicht berechenbar	–	Nicht berechenbar
Nachbeobachtungsdauer: 100 Tage								
Gesamtpopulation								
Datenschnitt vom 10.09.2020								
LDH-Level zu Studienbeginn								
≤ 1,5 × ULN	301	92 (30,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	295	41 (13,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0002	2,00 [1,38; 2,89]
> 1,5 × ULN	15	3 (20,0)	n. e. [14,52; n. e.]	23	12 (52,2)	11,66 [1,02; n. e.]	0,0263	0,25 [0,07; 0,92]

Studie/ Datenschnitt / Subgruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
Nicht berichtet	4	3 (75,0)	Nicht berechenbar	2	0 (0,0)	Nicht berechenbar	–	Nicht berechenbar
Subpopulation D2								
Datenschnitt vom 10.09.2020								
LDH-Level zu Studienbeginn								
≤ 1,5 × ULN	229	70 (30,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	225	33 (14,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0040	1,82 [1,20; 2,76]
> 1,5 × ULN	15	3 (20,0)	n. e. [14,52; n. e.]	22	11 (50,0)	11,66 [1,02; n. e.]	0,0359	0,26 [0,07; 0,99]
Nicht berichtet	2	1 (50,0)	Nicht berechenbar	2	0 (0,0)	Nicht berechenbar	–	Nicht berechenbar

[1]: Median und 95 % KI wurden mittels eines unstratifizierten Produkt-Limit-Schätzer-Überlebensmodell geschätzt.

[2]: Der P-Wert basiert auf einem unstratifizierten Log-Rank-Test

[3]: Die Hazard Ratio basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate) und war relativ zur Sunitinib-Gruppe mit < 1 zugunsten der Cabozantinib + Nivolumab-Gruppe.

Abkürzungen: ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; n.e.: nicht erreicht.

Tabelle 4-64: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie/ Daten-schnitt / Sub-gruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
CheckMate 9ER (CA2099ER)								
Nachbeobachtungsdauer: 30 Tage								
Gesamtpopulation								
Datenschnitt vom 10.09.2020								
Geografische Region								
USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa	157	157 (100,0)	0,46 [0,33; 0,49]	155	153 (98,7)	0,43 [0,36; 0,49]	0,8934	1,02 [0,82; 1,28]
Rest der Welt	163	162 (99,4)	0,46 [0,43; 0,49]	165	164 (99,4)	0,36 [0,26; 0,39]	0,0024	0,72 [0,58; 0,90]
Subpopulation D1								
Datenschnitt vom 10.09.2020								
Karnofsky Performance Status								
100 – 90	67	67 (100,0)	0,46 [0,30; 0,49]	58	58 (100,0)	0,43 [0,36; 0,49]	0,6025	0,92 [0,64; 1,31]
< 90	7	7 (100,0)	0,10 [0,03; 0,13]	13	13 (100,0)	0,33 [0,07; 0,72]	0,0633	2,54 [0,93; 6,97]
Subpopulation D2								
Datenschnitt vom 10.09.2020								
Geografische Region								
USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa	118	118 (100,0)	0,46 [0,30; 0,49]	118	116 (98,3)	0,44 [0,33; 0,53]	0,8258	1,03 [0,80; 1,34]

Studie/ Daten-schnitt / Sub-gruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
Rest der Welt	128	127 (99,2)	0,46 [0,46; 0,49]	131	130 (99,2)	0,33 [0,26; 0,39]	0,0005	0,65 [0,50; 0,83]
Nachbeobachtungsdauer: 100 Tage								
Gesamtpopulation								
Datenschnitt vom 10.09.2020								
Geografische Region								
USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa	157	157 (100,0)	0,46 [0,33; 0,49]	155	153 (98,7)	0,43 [0,36; 0,49]	0,8492	1,03 [0,82; 1,29]
Rest der Welt	163	163 (100,0)	0,46 [0,43; 0,49]	165	164 (99,4)	0,36 [0,26; 0,39]	0,0035	0,73 [0,58; 0,90]
Subpopulation D1								
Datenschnitt vom 10.09.2020								
Karnofsky Performance Status								
100 – 90	67	67 (100,0)	0,46 [0,30; 0,49]	58	58 (100,0)	0,43 [0,36; 0,49]	0,6025	0,92 [0,64; 1,31]
< 90	7	7 (100,0)	0,10 [0,03; 0,13]	13	13 (100,0)	0,33 [0,07; 0,72]	0,0633	2,54 [0,93; 6,97]

Studie/ Datenschnitt / Subgruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
Subpopulation D2								
Datenschnitt vom 10.09.2020								
Geografische Region								
USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa	118	118 (100,0)	0,46 [0,30; 0,49]	118	116 (98,3)	0,44 [0,33; 0,53]	0,7678	1,04 [0,81; 1,35]
Rest der Welt	128	128 (100,0)	0,46 [0,46; 0,49]	131	130 (99,2)	0,33 [0,26; 0,39]	0,0008	0,66 [0,51; 0,84]

[1]: Median und 95 % KI wurden mittels eines unstratifizierten Produkt-Limit-Schätzer-Überlebensmodell geschätzt.

[2]: Der P-Wert basiert auf einem unstratifizierten Log-Rank-Test

[3]: Die Hazard Ratio basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate) und war relativ zur Sunitinib-Gruppe mit < 1 zugunsten der Cabozantinib + Nivolumab-Gruppe.

Abkürzungen: ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; n.e.: nicht erreicht.

Tabelle 4-65: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie/ Daten-schnitt / Sub-gruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
CheckMate 9ER (CA2099ER)								
Nachbeobachtungsdauer: 30 Tage								
Gesamtpopulation								
Datenschnitt vom 10.09.2020								
IMDC-Risikoprofil zu Studienbeginn (IRT)								
0	74	35 (47,3)	19,58 [14,16; n. e.]	71	21 (29,6)	n. e. [24,61; n. e.]	0,1085	1,55 [0,90; 2,67]
1 – 2	185	86 (46,5)	21,22 [12,22; n. e.]	183	72 (39,3)	n. e. [12,65; n. e.]	0,8740	0,97 [0,71; 1,33]
3 – 6	61	34 (55,7)	14,06 [6,87; 23,66]	66	38 (57,6)	5,45 [1,97; 14,95]	0,0317	0,60 [0,37; 0,96]
Karnofsky Performance Status								
100 – 90	254	116 (45,7)	21,22 [16,03; n. e.]	237	74 (31,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,1691	1,23 [0,92; 1,64]
< 90	66	39 (59,1)	8,97 [3,06; 23,66]	83	57 (68,7)	5,49 [2,10; 7,03]	0,0591	0,68 [0,45; 1,02]
LDH-Level zu Studienbeginn								
≤ 1,5 × ULN	301	146 (48,5)	18,33 [14,49; n. e.]	295	115 (39,0)	n. e. [19,25; n. e.]	0,7407	1,04 [0,82; 1,33]
> 1,5 × ULN	15	7 (46,7)	18,27 [0,39; n. e.]	23	16 (69,6)	1,15 [0,69; 11,66]	0,0448	0,40 [0,16; 1,01]

Studie/ Daten-schnitt / Sub-gruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
Nicht berichtet	4	2 (50,0)	Nicht berechenbar	2	0 (0,0)	Nicht berechenbar	–	Nicht berechenbar
Absolute Neutrophilenzahl								
≤ ULN	298	142 (47,7)	18,89 [14,98; n. e.]	295	113 (38,3)	n. e. [19,25; n. e.]	0,8395	1,03 [0,80; 1,31]
> ULN	20	11 (55,0)	5,13 [2,10; n. e.]	25	18 (72,0)	1,31 [0,72; 5,45]	0,0949	0,53 [0,25; 1,13]
Nicht berichtet	2	2 (100,0)	Nicht berechenbar	0	0 (0,0)	Nicht berechenbar	–	Nicht berechenbar
Zeit von der Erstdiagnose bis zur Randomisierung								
< 1 Jahr	208	98 (47,1)	18,27 [14,06; n. e.]	210	84 (40,0)	n. e. [11,37; n. e.]	0,6782	0,94 [0,70; 1,26]
≥ 1 Jahr	111	56 (50,5)	18,86 [12,09; n. e.]	108	46 (42,6)	n. e. [11,66; n. e.]	0,9708	1,01 [0,68; 1,49]
Nicht berichtet	1	1 (100,0)	Nicht berechenbar	2	1 (50,0)	Nicht berechenbar	–	Nicht berechenbar
Subpopulation D2								
Datenschnitt vom 10.09.2020								
Karnofsky Performance Status								
100 – 90	187	86 (46,0)	21,22 [14,49; n. e.]	179	61 (34,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,7054	1,06 [0,77; 1,48]
< 90	59	34 (57,6)	8,97 [3,06; 23,66]	70	49 (70,0)	5,45 [1,97; 7,00]	0,0301	0,62 [0,39; 0,96]

Studie/ Daten-schnitt / Sub-gruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
Absolute Neutrophilenzahl								
≤ ULN	225	108 (48,0)	18,33 [14,06; n. e.]	226	93 (41,2)	n. e. [11,37; n. e.]	0,5144	0,91 [0,69; 1,20]
> ULN	19	10 (52,6)	11,93 [2,10; n. e.]	23	17 (73,9)	1,25 [0,69; 2,56]	0,0502	0,46 [0,21; 1,02]
Nicht berichtet	2	2 (100,0)	Nicht berechenbar	0	0 (0,0)	Nicht berechenbar	–	Nicht berechenbar
Nachbeobachtungsdauer: 100 Tage								
Datenschnitt vom 10.09.2020								
IMDC-Risikoprofil zu Studienbeginn (CRF)								
0	74	37 (50,0)	18,89 [12,65; n. e.]	72	24 (33,3)	n. e. [21,29; n. e.]	0,1251	1,49 [0,89; 2,49]
1 – 2	186	97 (52,2)	16,46 [11,73; n. e.]	182	82 (45,1)	n. e. [10,81; n. e.]	0,8641	0,97 [0,73; 1,31]
3 – 6	60	37/60 (61,7)	14,06 [6,21; 16,82]	66	45 (68,2)	5,45 [1,97; 7,03]	0,0203	0,59 [0,38; 0,93]
IMDC-Risikoprofil zu Studienbeginn (IRT)								
0	74	37 (50,0)	18,89 [12,65; n. e.]	71	23 (32,4)	n. e. [21,29; n. e.]	0,1012	1,54 [0,92; 2,59]
1 – 2	185	98 (53,0)	16,03 [11,70; 23,06]	183	83 (45,4)	n. e. [10,58; n. e.]	0,9472	0,99 [0,74; 1,33]
3 – 6	61	36 (59,0)	14,06 [6,67; 18,27]	66	45 (68,2)	5,45 [1,97; 7,03]	0,0092	0,55 [0,35; 0,87]

Studie/ Daten-schnitt / Sub-gruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
Karnofsky Performance Status								
100 – 90	254	127 (50,0)	18,89 [14,95; n. e.]	237	88 (37,1)	n. e. [24,61; n. e.]	0,2494	1,17 [0,89; 1,54]
< 90	66	44 (66,7)	7,66 [2,99; 12,02]	83	63 (75,9)	5,45 [2,14; 6,77]	0,0574	0,69 [0,47; 1,01]
LDH-Level zu Studienbeginn								
≤ 1,5 × ULN	301	160 (53,2)	16,43 [12,65; 21,88]	295	132 (44,7)	21,29 [13,93; n. e.]	0,8256	1,03 [0,81; 1,29]
> 1,5 × ULN	15	9 (60,0)	11,93 [0,39; n. e.]	23	19 (82,6)	1,15 [0,69; 3,38]	0,0260	0,40 [0,18; 0,92]
Nicht berichtet	4	2 (50,0)	Nicht berechenbar	2	0 (0,0)	Nicht berechenbar	–	Nicht berechenbar
Absolute Neutrophilenzahl								
≤ ULN	298	156 (52,3)	16,85 [14,06; 23,06]	295	130 (44,1)	24,61 [14,95; n. e.]	0,9301	1,01 [0,80; 1,28]
> ULN	20	13 (65,0)	5,13 [2,10; n. e.]	25	21/25 (84,0)	1,31 [0,72; 5,45]	0,0594	0,52 [0,26; 1,04]
Nicht berichtet	2	2 (100,0)	Nicht berechenbar	0	0 (0,0)	Nicht berechenbar	–	Nicht berechenbar
Zeit von der Erstdiagnose bis zur Randomisierung								
< 1 Jahr	208	112 (53,8)	16,03 [11,70; 22,34]	210	102 (48,6)	15,21 [8,51; n. e.]	0,4725	0,91 [0,69; 1,19]
≥ 1 Jahr	111	58 (52,3)	18,33 [11,86; n. e.]	108	48 (44,4)	24,61 [11,66; n. e.]	0,9027	1,02 [0,70; 1,50]

Studie/ Daten-schnitt / Sub-gruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
Nicht berichtet	1	1 (100,0)	Nicht berechenbar	2	1 (50,0)	Nicht berechenbar	–	Nicht berechenbar
Subpopulation D2								
Datenschnitt vom 10.09.2020								
IMDC-Risikoprofil zu Studienbeginn (IRT)								
1 – 2	185	98 (53,0)	16,03 [11,70; 23,06]	183	83 (45,4)	n. e. [10,58; n. e.]	0,9472	0,99 [0,74; 1,33]
3 – 6	61	36 (59,0)	14,06 [6,67; 18,27]	66	45 (68,2)	5,45 [1,97; 7,03]	0,0092	0,55 [0,35; 0,87]
LDH-Level zu Studienbeginn								
≤ 1,5 × ULN	229	124 (54,1)	14,98 [11,73; 21,88]	225	110 (48,9)	13,93 [8,64; n. e.]	0,4581	0,91 [0,70; 1,17]
> 1,5 × ULN	15	9 (60,0)	11,93 [0,39; n. e.]	22	18 (81,8)	1,17 [0,59; 4,60]	0,0321	0,41 [0,18; 0,95]
Nicht berichtet	2	1 (50,0)	Nicht berechenbar	2	0 (0,0)	Nicht berechenbar	–	Nicht berechenbar
Absolute Neutrophilenzahl								
≤ ULN	225	120 (53,3)	16,26 [12,02; 23,06]	226	108 (47,8)	15,21 [8,67; n. e.]	0,4259	0,90 [0,69; 1,17]
> ULN	19	12 (63,2)	6,67 [2,10; n. e.]	23	20 (87,0)	1,25 [0,69; 2,56]	0,0216	0,43 [0,21; 0,90]
Nicht berichtet	2	2 (100,0)	Nicht berechenbar	0	0 (0,0)	Nicht berechenbar	–	Nicht berechenbar

[1]: Median und 95 % KI wurden mittels eines unstratifizierten Produkt-Limit-Schätzer-Überlebensmodell geschätzt.
[2]: Der P-Wert basiert auf einem unstratifizierten Log-Rank-Test

Studie/ Datenschnitt / Subgruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
[3]: Die Hazard Ratio basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate) und war relativ zur Sunitinib-Gruppe mit < 1 zugunsten der Cabozantinib + Nivolumab-Gruppe.								
Abkürzungen: ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; n.e.: nicht erreicht.								

Tabelle 4-66: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für UE, die zum Therapieabbruch führen, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie/ Datenschnitt / Subgruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
CheckMate 9ER (CA2099ER)								
Nachbeobachtungsdauer: 30 Tage								
Gesamtpopulation								
Datenschnitt vom 10.09.2020								
LDH-Level zu Studienbeginn								
≤ 1,5 × ULN	301	95 (31,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	295	49 (16,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0058	1,62 [1,15; 2,29]
> 1,5 × ULN	15	3 (20,0)	n. e. [14,52; n. e.]	23	13 (56,5)	2,76 [1,02; n. e.]	0,0130	0,21 [0,06; 0,79]
Nicht berichtet	4	3 (75,0)	Nicht berechenbar	2	0 (0,0)	Nicht berechenbar	–	Nicht berechenbar

Studie/ Daten-schnitt / Sub-gruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
Subpopulation D2								
Datenschnitt vom 10.09.2020								
LDH-Level zu Studienbeginn								
≤ 1,5 × ULN	229	73 (31,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	225	38 (16,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0302	1,54 [1,04; 2,28]
> 1,5 × ULN	15	3 (20,0)	n. e. [14,52; n. e.]	22	12 (54,5)	2,76 [1,02; n. e.]	0,0178	0,22 [0,06; 0,85]
Nicht berichtet	2	1 (50,0)	Nicht berechenbar	2	0 (0,0)	Nicht berechenbar	–	Nicht berechenbar
Nachbeobachtungsdauer: 100 Tage								
Gesamtpopulation								
Datenschnitt vom 10.09.2020								
LDH-Level zu Studienbeginn								
≤ 1,5 × ULN	301	95 (31,6 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	295	51 (17,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0036	1,65 [1,17; 2,32]
> 1,5 × ULN	15	3 (20,0 %)	n. e. [14,52; n. e.]	23	14 (60,9)	2,76 [1,02; n. e.]	0,0090	0,21 [0,06; 0,75]
Nicht berichtet	4	3 (75,0)	Nicht berechenbar	2	0 (0,0)	Nicht berechenbar	–	Nicht berechenbar

Studie/ Daten-schnitt / Sub-gruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
Subpopulation D2								
Datenschnitt vom 10.09.2020								
LDH-Level zu Studienbeginn								
≤ 1,5 × ULN	229	73 (31,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	225	40 (17,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0216	1,57 [1,07; 2,31]
> 1,5 × ULN	15	3 (20,0)	n. e. [14,52; n. e.]	22	13 (59,1)	2,76 [1,02; n. e.]	0,0123	0,22 [0,06; 0,79]
Nicht berichtet	2	1 (50,0)	Nicht berechenbar	2	0 (0,0)	Nicht berechenbar	–	Nicht berechenbar

[1]: Median und 95 % KI wurden mittels eines unstratifizierten Produkt-Limit-Schätzer-Überlebensmodell geschätzt.

[2]: Der P-Wert basiert auf einem unstratifizierten Log-Rank-Test

[3]: Die Hazard Ratio basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate) und war relativ zur Sunitinib-Gruppe mit < 1 zugunsten der Cabozantinib + Nivolumab-Gruppe.

Abkürzungen: ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; n.e.: nicht erreicht.

Tabelle 4-67: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Endokrine UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie/ Daten-schnitt / Sub-gruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
CheckMate 9ER (CA2099ER)								
Nachbeobachtungsdauer: 30 Tage								
Subpopulation D1								
Datenschnitt vom 10.09.2020								
Alterskategorie 1								
< 65 Jahre	41	23 (56,1)	11,73 [4,34; n. e.]	47	17 (36,2)	17,45 [12,45; n. e.]	0,2102	1,49 [0,80; 2,81]
≥ 65 Jahre	33	12 (36,4)	n. e. [4,21; n. e.]	24	12 (50,0)	7,89 [2,14; n. e.]	0,1456	0,55 [0,24; 1,24]
Alterskategorie 2								
< 65 Jahre	41	23 (56,1)	11,73 [4,34; n. e.]	47	17 (36,2)	17,45 [12,45; n. e.]	0,2102	1,49 [0,80; 2,81]
≥ 65 – < 75 Jahre	25	9 (36,0)	n. e. [4,17; n. e.]	18	11 (61,1)	4,80 [0,72; n. e.]	0,0624	0,44 [0,18; 1,07]
≥ 75 Jahre	8	3 (37,5)	19,91 [0,95; n. e.]	6	1 (16,7)	n. e. [5,32; n. e.]	0,6219	1,78 [0,18; 17,93]
PD-L1+ Status basierend auf einem Grenzwert von 1 %								
≥ 1 %	11	2 (18,2)	n. e. [4,21; n. e.]	10	7 (70,0)	1,76 [0,69; n. e.]	0,0078	0,15 [0,03; 0,74]
< 1 %	61	32 (52,5 %)	16,76 [5,55; n. e.]	60	22 (36,7)	15,18 [12,45; n. e.]	0,2428	1,39 [0,80; 2,39]
Nicht berichtet	2	1 (50,0)	Nicht berechenbar	1	0 (0,0)	Nicht berechenbar	–	Nicht berechenbar

Studie/ Datenschnitt / Subgruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
Vorausgegangene Nephrektomie								
Nein	11	10 (90,9)	2,79 [1,38; 5,55]	12	4 (33,3)	n. e. [1,38; n. e.]	0,0189	3,74 [1,16; 12,03]
Ja	63	25 (39,7)	n. e. [16,76; n. e.]	59	25 (42,4)	14,00 [11,30; n. e.]	0,3251	0,76 [0,43; 1,32]
Subpopulation D2								
Datenschnitt vom 10.09.2020								
Knochenmetastasen								
Nein	189	82 (43,4)	n. e. [12,06; n. e.]	187	73 (39,0)	14,49 [8,44; n. e.]	0,5578	0,91 [0,66; 1,25]
Ja	57	30 (52,6)	6,01 [4,17; 17,05]	62	17 (27,4)	n. e. [11,86; n. e.]	0,0395	1,85 [1,02; 3,35]
Nachbeobachtungsdauer: 100 Tage								
Gesamtpopulation								
Datenschnitt vom 10.09.2020								
Geografische Region								
USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa	157	63 (40,1)	n. e. [16,76; n. e.]	155	37 (23,9)	n. e. [20,93; n. e.]	0,0274	1,58 [1,05; 2,37]
Rest der Welt	163	85 (52,1)	11,60 [5,55; 19,91]	165	82 (49,7)	9,72 [6,93; 12,45]	0,5960	0,92 [0,68; 1,25]

Studie/ Daten-schnitt / Sub-gruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
Subpopulation D1								
Datenschnitt vom 10.09.2020								
Alterskategorie 1								
< 65 Jahre	41	23 (56,1)	11,73 [4,34; n. e.]	47	17 (36,2)	n. e. [13,37; n. e.]	0,1560	1,57 [0,84; 2,95]
≥ 65 Jahre	33	12 (36,4)	n. e. [14,26; n. e.]	24	12 (50,0)	13,80 [2,14; n. e.]	0,2060	0,59 [0,26; 1,34]
Alterskategorie 2								
< 65 Jahre	41	23 (56,1)	11,73 [4,34; n. e.]	47	17 (36,2)	n. e. [13,37; n. e.]	0,1560	1,57 [0,84; 2,95]
≥ 65 – < 75 Jahre	25	9 (36,0)	n. e. [4,17; n. e.]	18	11 (61,1)	6,34 [0,72; n. e.]	0,1095	0,49 [0,20; 1,19]
≥ 75 Jahre	8	3 (37,5)	19,91 [0,95; n. e.]	6	1 (16,7)	n. e. [5,32; n. e.]	0,6562	1,68 [0,17; 16,77]
PD-L1+ Status basierend auf einem Grenzwert von 1 %								
≥ 1 %	11	2 (18,2)	n. e. [4,21; n. e.]	10	7 (70,0)	1,76 [0,69; n. e.]	0,0078	0,15 [0,03; 0,74]
< 1 %	61	32 (52,5 %)	17,31 [5,55; n. e.]	60	22 (36,7)	n. e. [12,45; n. e.]	0,1714	1,46 [0,85; 2,52]
Nicht berichtet	2	1 (50,0)	Nicht berechenbar	1	0 (0,0)	Nicht berechenbar	–	Nicht berechenbar

Studie/ Daten-schnitt / Sub-gruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
Vorausgegangene Nephrektomie								
Nein	11	10 (90,9)	2,79 [1,38; 5,55]	12	4 (33,3)	n. e. [1,38; n. e.]	0,0128	4,06 [1,25; 13,18]
Ja	63	25 (39,7)	n. e. [16,76; n. e.]	59	25 (42,4)	15,18 [11,30; n. e.]	0,4059	0,79 [0,45; 1,38]
Subpopulation D2								
Datenschnitt vom 10.09.2020								
Geografische Region								
USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa	118	50 (42,4)	n. e. [12,45; n. e.]	118	28 (23,7)	n. e. [20,93; n. e.]	0,0314	1,66 [1,04; 2,63]
Rest der Welt	128	63 (49,2)	12,48 [5,49; n. e.]	131	62 (47,3)	9,72 [6,90; 15,18]	0,6141	0,91 [0,64; 1,30]
Knochenmetastasen								
Nein	189	83 (43,9)	n. e. [12,06; n. e.]	187	73 (39,0)	17,18 [9,72; n. e.]	0,8743	0,97 [0,71; 1,34]
Ja	57	30 (52,6)	8,38 [4,17; n. e.]	62	17 (27,4)	n. e. [11,86; n. e.]	0,0219	1,97 [1,09; 3,58]

[1]: Median und 95 % KI wurden mittels eines unstratifizierten Produkt-Limit-Schätzer-Überlebensmodell geschätzt.

[2]: Der P-Wert basiert auf einem unstratifizierten Log-Rank-Test

[3]: Die Hazard Ratio basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate) und war relativ zur Sunitinib-Gruppe mit < 1 zugunsten der Cabozantinib + Nivolumab-Gruppe.

Abkürzungen: ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; n.e.: nicht erreicht.

Tabelle 4-68: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Gastrointestinale UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie/ Daten-schnitt / Sub-gruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
CheckMate 9ER (CA2099ER)								
Nachbeobachtungsdauer: 30 Tage								
Gesamtpopulation								
Datenschnitt vom 10.09.2020								
Ethnische Zugehörigkeit								
Weiß	264	179 (67,8)	4,93 [4,01; 6,11]	259	123 (47,5)	8,08 [5,78; 14,72]	0,0306	1,29 [1,02; 1,62]
Nicht-weiß	56	30 (53,6)	8,28 [4,76; n. e.]	60	33 (55,0)	6,18 [2,56; 14,03]	0,2159	0,73 [0,44; 1,20]
Nicht berichtet	0	0 (0,0)	Nicht berechenbar	1	1 (100,0)	Nicht berechenbar	–	Nicht berechenbar
Nachbeobachtungsdauer: 100 Tage								
Gesamtpopulation								
Datenschnitt vom 10.09.2020								
Ethnische Zugehörigkeit								
Weiß	264	180 (68,2)	5,09 [4,11; 6,28]	259	124 (47,9)	10,28 [6,90; 19,81]	0,0074	1,37 [1,09; 1,72]
Nicht-weiß	56	31 (55,4)	8,28 [4,40; n. e.]	60	34 (56,7)	6,18 [2,56; 14,03]	0,3023	0,77 [0,47; 1,26]
Nicht berichtet	0	0 (0,0)	Nicht berechenbar	1	1 (100,0)	Nicht berechenbar	–	Nicht berechenbar

[1]: Median und 95 % KI wurden mittels eines unstratifizierten Produkt-Limit-Schätzer-Überlebensmodell geschätzt.
[2]: Der P-Wert basiert auf einem unstratifizierten Log-Rank-Test

Studie/ Datenschnitt / Subgruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
[3]: Die Hazard Ratio basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate) und war relativ zur Sunitinib-Gruppe mit < 1 zugunsten der Cabozantinib + Nivolumab-Gruppe.								
Abkürzungen: ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; n.e.: nicht erreicht.								

Tabelle 4-69: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Hepatische UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie/ Datenschnitt / Subgruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
CheckMate 9ER (CA2099ER)								
Nachbeobachtungsdauer: 30 Tage								
Gesamtpopulation								
Datenschnitt vom 10.09.2020								
Geschlecht								
Männlich	247	113 (45,7)	24,80 [8,74; n. e.]	227	53 (23,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	< 0,0001	2,08 [1,50; 2,89]
Weiblich	73	33 (45,2)	21,62 [6,44; n. e.]	93	34 (36,6)	21,82 [11,33; 30,59]	0,7090	1,09 [0,68; 1,77]
Zeit von der Erstdiagnose bis zur Randomisierung								
< 1 Jahr	208	102 (49,0)	12,19 [4,63; n. e.]	210	49 (23,3)	30,59 [21,82; 30,59]	< 0,0001	2,23 [1,58; 3,13]
≥ 1 Jahr	111	44 (39,6)	n. e. [15,47; n. e.]	108	37 (34,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,8249	1,05 [0,68; 1,63]

Studie/ Daten-schnitt / Sub-gruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
Nicht berichtet	1	0 (0,0)	Nicht berechenbar	2	1 (50,0)	Nicht berechenbar	–	Nicht berechenbar
Subpopulation D1								
Datenschnitt vom 10.09.2020								
Zeit von der Erstdiagnose bis zur Randomisierung								
< 1 Jahr	14	10 (71,4)	2,68 [1,22; n. e.]	19	6 (31,6)	n. e. [8,25; n. e.]	0,0112	3,46 [1,25; 9,59]
≥ 1 Jahr	60	24 (40,0)	n. e. [9,69; n. e.]	50	20 (40,0)	n. e. [2,99; n. e.]	0,7454	0,91 [0,50; 1,64]
Nicht berichtet	0	0 (0,0)	Nicht berechenbar	2	1 (50,0)	Nicht berechenbar	–	Nicht berechenbar
Subpopulation D2								
Datenschnitt vom 10.09.2020								
Knochenmetastasen								
Nein	189	84 (44,4)	n. e. [8,31; n. e.]	187	51 (27,3)	n. e. [21,82; n. e.]	0,0072	1,61 [1,13; 2,28]
Ja	57	28 (49,1)	12,39 [2,76; n. e.]	62	9 (14,5)	30,59 [13,63; 30,59]	0,0002	3,99 [1,82; 8,78]

Studie/ Datenschnitt / Subgruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
Nachbeobachtungsdauer: 100 Tage								
Gesamtpopulation								
Datenschnitt vom 10.09.2020								
Geschlecht								
Männlich	247	113 (45,7)	24,80 [9,66; n. e.]	227	54 (23,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	< 0,0001	2,12 [1,53; 2,93]
Weiblich	73	34 (46,6)	21,62 [4,63; n. e.]	93	36 (38,7)	21,82 [11,33; 30,59]	0,6690	1,11 [0,69; 1,77]
Zeit von der Erstdiagnose bis zur Randomisierung								
< 1 Jahr	208	103 (49,5)	12,19 [4,63; n. e.]	210	52 (24,8)	30,59 [n. e.; n. e.]	< 0,0001	2,23 [1,59; 3,11]
≥ 1 Jahr	111	44 (39,6)	n. e. [21,62; n. e.]	108	37 (34,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,7609	1,07 [0,69; 1,66]
Nicht berichtet	1	0 (0,0)	Nicht berechenbar	2	1 (50,0)	Nicht berechenbar	–	Nicht berechenbar
Subpopulation D1								
Datenschnitt vom 10.09.2020								
Zeit von der Erstdiagnose bis zur Randomisierung								
< 1 Jahr	14	10 (71,4)	2,68 [1,22; n. e.]	19	6 (31,6)	n. e. [8,25; n. e.]	0,0095	5,24 [1,63; 16,88]
≥ 1 Jahr	60	24 (40,0)	n. e. [9,69; n. e.]	50	20 (40,0)	n. e. [2,99; n. e.]	0,7622	0,85 [0,46; 1,55]
Nicht berichtet	0	0 (0,0)	Nicht berechenbar	2	1 (50,0)	Nicht berechenbar	–	Nicht berechenbar

Studie/ Datenschnitt / Subgruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
[1]: Median und 95 % KI wurden mittels eines unstratifizierten Produkt-Limit-Schätzer-Überlebensmodell geschätzt. [2]: Der P-Wert basiert auf einem unstratifizierten Log-Rank-Test [3]: Die Hazard Ratio basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate) und war relativ zur Sunitinib-Gruppe mit < 1 zugunsten der Cabozantinib + Nivolumab-Gruppe.								
Abkürzungen: ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; n.e.: nicht erreicht.								

Tabelle 4-70: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Schwere hepatische UE (mit CTCAE-Grad ≥ 3) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie/ Datenschnitt / Subgruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
CheckMate 9ER (CA2099ER)								
Nachbeobachtungsdauer: 30 Tage								
Gesamtpopulation								
Datenschnitt vom 10.09.2020								
Korrigiertes Kalzium								
≤ 10 mg/dl	247	32 (13,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	241	9 (3,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0017	3,09 [1,47; 6,48]
> 10 mg/dl	58	7 (12,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	68	7 (10,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,9874	1,01 [0,35; 2,89]
Nicht berichtet	15	1 (6,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	11	2 (18,2)	n. e. [1,64; n. e.]	0,3666	0,35 [0,03; 3,84]
[1]: Median und 95 % KI wurden mittels eines unstratifizierten Produkt-Limit-Schätzer-Überlebensmodell geschätzt.								

Studie/ Datenschnitt / Subgruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
[2]: Der P-Wert basiert auf einem unstratifizierten Log-Rank-Test [3]: Die Hazard Ratio basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate) und war relativ zur Sunitinib-Gruppe mit < 1 zugunsten der Cabozantinib + Nivolumab-Gruppe.								
Abkürzungen: ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; n.e.: nicht erreicht.								

Tabelle 4-71: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Renale UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie/ Datenschnitt / Subgruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
CheckMate 9ER (CA2099ER)								
Nachbeobachtungsdauer: 30 Tage								
Gesamtpopulation								
Datenschnitt vom 10.09.2020								
Korrigiertes Kalzium								
≤ 10 mg/dl	247	54 (21,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	241	42 (17,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,8685	1,03 [0,69; 1,55]
> 10 mg/dl	58	3 (5,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	68	13 (19,1)	n. e. [18,17; n. e.]	0,0038	0,19 [0,05; 0,66]
Nicht berichtet	15	5 (33,3)	n. e. [7,89; n. e.]	11	1 (9,1)	n. e. [2,50; n. e.]	0,6228	1,72 [0,19; 15,39]

Studie/ Datenschnitt / Subgruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
Subpopulation D2								
Datenschnitt vom 10.09.2020								
Korrigiertes Kalzium								
≤ 10 mg/dl	180	40 (22,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	180	29 (16,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,7651	1,08 [0,67; 1,74]
> 10 mg/dl	56	3 (5,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	61	12 (19,7)	n. e. [18,17; n. e.]	0,0041	0,19 [0,05; 0,67]
Nicht berichtet	10	3 (30,0)	n. e. [7,46; n. e.]	8	1 (12,5)	n. e. [2,50; n. e.]	0,8081	1,33 [0,13; 13,25]
Nachbeobachtungsdauer: 100 Tage								
Gesamtpopulation								
Datenschnitt vom 10.09.2020								
Korrigiertes Kalzium								
≤ 10 mg/dl	247	56 (22,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	241	43 (17,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,6113	1,11 [0,74; 1,65]
> 10 mg/dl	58	4 (6,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	68	13 (19,1)	n. e. [18,17; n. e.]	0,0106	0,25 [0,08; 0,78]
Nicht berichtet	15	5 (33,3)	n. e. [7,89; n. e.]	11	1 (9,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,5348	1,98 [0,22; 17,77]

Studie/ Daten-schnitt / Sub-gruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
Subpopulation D2								
Datenschnitt vom 10.09.2020								
Korrigiertes Kalzium								
≤ 10 mg/dl	180	42 (23,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	180	30 (16,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,5259	1,16 [0,73; 1,86]
> 10 mg/dl	56	4 (7,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	61	12 (19,7)	n. e. [18,17; n. e.]	0,0100	0,25 [0,08; 0,78]
Nicht berichtet	10	3 (30,0)	n. e. [7,46; n. e.]	8	1 (12,5)	n. e. [2,50; n. e.]	0,7808	1,39 [0,14; 13,94]

[1]: Median und 95 % KI wurden mittels eines unstratifizierten Produkt-Limit-Schätzer-Überlebensmodell geschätzt.

[2]: Der P-Wert basiert auf einem unstratifizierten Log-Rank-Test

[3]: Die Hazard Ratio basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate) und war relativ zur Sunitinib-Gruppe mit < 1 zugunsten der Cabozantinib + Nivolumab-Gruppe.

Abkürzungen: ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; n.e.: nicht erreicht.

Tabelle 4-72: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Dermale UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie/ Daten-schnitt / Sub-gruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
CheckMate 9ER (CA2099ER)								
Nachbeobachtungsdauer: 30 Tage								
Gesamtpopulation								
Datenschnitt vom 10.09.2020								
Karnofsky Performance Status								
100 – 90	254	172 (67,7)	2,53 [2,10; 4,07]	237	132 (55,7)	4,86 [3,58; 6,31]	0,0467	1,26 [1,00; 1,58]
< 90	66	46 (69,7)	2,83 [1,87; 4,44]	83	29 (34,9)	23,72 [5,98; n. e.]	0,0004	2,25 [1,41; 3,59]
Thrombozytenzahl zu Studienbeginn								
≤ ULN	275	192 (69,8)	2,53 [2,14; 3,78]	280	147 (52,5)	5,78 [3,98; 7,49]	0,0015	1,42 [1,14; 1,76]
> ULN	43	25 (58,1)	3,02 [1,74; n. e.]	39	13 (33,3)	11,83 [3,58; n. e.]	0,0744	1,84 [0,93; 3,61]
Nicht berichtet	2	1 (50,0)	Nicht berechenbar	1	1 (100,0)	Nicht berechenbar	–	Nicht berechenbar
Subpopulation D1								
Datenschnitt vom 10.09.2020								
Vorausgegangene Strahlentherapie								
Nein	64	49 (76,6)	2,17 [1,41; 4,44]	65	41 (63,1)	5,78 [3,22; 9,66]	0,0889	1,43 [0,95; 2,17]
Ja	10	6 (60,0)	3,78 [1,41; n. e.]	6	5 (83,3)	0,79 [0,30; n. e.]	0,0931	0,37 [0,11; 1,23]

Studie/ Datenschnitt / Subgruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
Subpopulation D2								
Datenschnitt vom 10.09.2020								
Thrombozytenzahl zu Studienbeginn								
≤ ULN	201	137 (68,2)	2,83 [2,10; 4,40]	210	101 (48,1)	5,98 [4,14; 9,69]	0,0021	1,49 [1,16; 1,93]
> ULN	43	25 (58,1)	3,02 [1,74; n. e.]	38	13 (34,2)	11,83 [3,58; n. e.]	0,0874	1,79 [0,91; 3,52]
Nicht berichtet	2	1 (50,0)	Nicht berechenbar	1	1 (100,0)	Nicht berechenbar	–	Nicht berechenbar
Nachbeobachtungsdauer: 100 Tage								
Gesamtpopulation								
Datenschnitt vom 10.09.2020								
Karnofsky Performance Status								
100 – 90	254	172 (67,7)	2,53 [2,10; 4,07]	237	137 (57,8)	5,55 [3,84; 7,66]	0,0368	1,27 [1,02; 1,59]
< 90	66	46 (69,7)	2,83 [1,87; 4,44]	83	29 (34,9)	23,72 [6,51; n. e.]	0,0001	2,41 [1,51; 3,84]
Thrombozytenzahl zu Studienbeginn								
≤ ULN	275	192 (69,8)	2,60 [2,14; 4,01]	280	151 (53,9)	6,14 [4,40; 9,36]	0,0007	1,45 [1,17; 1,79]
> ULN	43	25 (58,1)	3,02 [1,74; n. e.]	39	14 (35,9)	11,83 [4,37; n. e.]	0,0810	1,79 [0,92; 3,45]
Nicht berichtet	2	1 (50,0)	Nicht berechenbar	1	1 (100,0)	Nicht berechenbar	–	Nicht berechenbar

Studie/ Datenschnitt / Subgruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
Subpopulation D1								
Datenschnitt vom 10.09.2020								
Vorausgegangene Strahlentherapie								
Nein	64	49 (76,6)	2,17 [1,41; 4,44]	65	42 (64,6)	6,21 [3,25; 9,66]	0,0707	1,46 [0,97; 2,21]
Ja	10	6 (60,0)	4,98 [1,41; n. e.]	6	5 (83,3)	0,79 [0,30; n. e.]	0,0825	0,36 [0,11; 1,20]
Subpopulation D2								
Datenschnitt vom 10.09.2020								
Karnofsky Performance Status								
100 – 90	187	123 (65,8)	2,83 [2,07; 4,50]	179	96 (53,6)	5,88 [3,98; 11,60]	0,0378	1,33 [1,02; 1,74]
< 90	59	40 (67,8)	2,99 [1,87; 4,70]	70	23 (32,9)	n. e. [6,05; n. e.]	0,0004	2,44 [1,46; 4,08]
Thrombozytenzahl zu Studienbeginn								
≤ ULN	201	137 (68,2)	2,83 [2,10; 4,40]	210	104 (49,5)	6,31 [4,70; 13,17]	0,0010	1,53 [1,19; 1,98]
> ULN	43	25 (58,1)	3,02 [1,74; n. e.]	38	14 (36,8)	11,83 [4,37; n. e.]	0,0946	1,74 [0,90; 3,37]
Nicht berichtet	2	1 (50,0)	Nicht berechenbar	1	1 (100,0)	Nicht berechenbar	–	Nicht berechenbar

[1]: Median und 95 % KI wurden mittels eines unstratifizierten Produkt-Limit-Schätzer-Überlebensmodell geschätzt.

[2]: Der P-Wert basiert auf einem unstratifizierten Log-Rank-Test

[3]: Die Hazard Ratio basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate) und war relativ zur Sunitinib-Gruppe mit < 1 zugunsten der Cabozantinib + Nivolumab-Gruppe.

Studie/ Datenschnitt / Subgruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
Abkürzungen: ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; n.e.: nicht erreicht.								

Tabelle 4-73: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Schwere Dermale UE (CTCAE-Grad ≥ 3) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie/ Datenschnitt / Subgruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
CheckMate 9ER (CA2099ER)								
Nachbeobachtungsdauer: 30 Tage								
Subpopulation D2								
Datenschnitt vom 10.09.2020								
Zeit von der Erstdiagnose bis zur Randomisierung								
< 1 Jahr	194	22 (11,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	191	8 (4,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0353	2,33 [1,04; 5,25]
≥ 1 Jahr	51	4 (7,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	58	8 (13,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,1359	0,41 [0,12; 1,37]
Nicht berichtet	1	0 (0,0)	Nicht berechenbar	0	0 (0,0)	Nicht berechenbar	–	Nicht berechenbar

Studie/ Datenschnitt / Subgruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
Nachbeobachtungsdauer: 100 Tage								
Subpopulation D2								
Datenschnitt vom 10.09.2020								
Zeit von der Erstdiagnose bis zur Randomisierung								
< 1 Jahr	194	22 (11,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	191	8 (4,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0190	2,55 [1,13; 5,73]
≥ 1 Jahr	51	4 (7,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	58	8 (13,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,1542	0,43 [0,13; 1,43]
Nicht berichtet	1	0 (0,0)	Nicht berechenbar	0	0 (0,0)	Nicht berechenbar	–	Nicht berechenbar

[1]: Median und 95 % KI wurden mittels eines unstratifizierten Produkt-Limit-Schätzer-Überlebensmodell geschätzt.

[2]: Der P-Wert basiert auf einem unstratifizierten Log-Rank-Test

[3]: Die Hazard Ratio basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate) und war relativ zur Sunitinib-Gruppe mit < 1 zugunsten der Cabozantinib + Nivolumab-Gruppe.

Abkürzungen: ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; n.e.: nicht erreicht.

Tabelle 4-74: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Diarrhoe/Kolitis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie/ Daten-schnitt / Sub-gruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
CheckMate 9ER (CA2099ER)								
Nachbeobachtungsdauer: 30 Tage								
Gesamtpopulation								
Datenschnitt vom 10.09.2020								
Ethnische Zugehörigkeit								
Weiß	264	179 (67,8)	4,93 [4,01; 6,11]	259	123 (47,5)	8,08 [5,78; 14,72]	0,0306	1,29 [1,02; 1,62]
Nicht-weiß	56	30 (53,6)	8,28 [4,76; n. e.]	60	33 (55,0)	6,18 [2,56; 14,03]	0,1986	0,72 [0,44; 1,19]
Nicht berichtet	0	0 (0,0)	Nicht berechenbar	1	1 (100,0)	Nicht berechenbar	–	Nicht berechenbar
Nachbeobachtungsdauer: 100 Tage								
Gesamtpopulation								
Datenschnitt vom 10.09.2020								
Ethnische Zugehörigkeit								
Weiß	264	180 (68,2)	5,09 [4,11; 6,28]	259	124 (47,9)	10,28 [6,90; 19,81]	0,0074	1,37 [1,09; 1,72]
Nicht-weiß	56	31 (55,4)	8,28 [4,40; n. e.]	60	34 (56,7)	6,18 [2,56; 14,03]	0,2807	0,76 [0,47; 1,25]
Nicht berichtet	0	0 (0,0)	Nicht berechenbar	1	1 (100,0)	Nicht berechenbar	–	Nicht berechenbar

[1]: Median und 95 % KI wurden mittels eines unstratifizierten Produkt-Limit-Schätzer-Überlebensmodell geschätzt.
[2]: Der P-Wert basiert auf einem unstratifizierten Log-Rank-Test

Studie/ Datenschnitt / Subgruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
[3]: Die Hazard Ratio basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate) und war relativ zur Sunitinib-Gruppe mit < 1 zugunsten der Cabozantinib + Nivolumab-Gruppe.								
Abkürzungen: ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; n.e.: nicht erreicht.								

Tabelle 4-75: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Hepatitis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie/ Datenschnitt / Subgruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereig-nisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
CheckMate 9ER (CA2099ER)								
Nachbeobachtungsdauer: 30 Tage								
Gesamtpopulation								
Datenschnitt vom 10.09.2020								
Geschlecht								
Männlich	247	103 (41,7)	n. e. [14,49; n. e.]	227	43 (18,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	< 0,0001	2,27 [1,59; 3,24]
Weiblich	73	26 (35,6)	n. e. [17,87; n. e.]	93	28 (30,1)	n. e. [20,27; n. e.]	0,9307	0,97 [0,57; 1,67]
Knochenmetastasen								
Nein	242	94 (38,8)	n. e. [21,62; n. e.]	251	62 (24,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0144	1,49 [1,08; 2,05]
Ja	78	35 (44,9)	24,80 [3,71; n. e.]	69	9 (13,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0005	3,42 [1,64; 7,13]

Studie/ Datenschnitt / Subgruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereig-nisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
Zeit von der Erstdiagnose bis zur Randomisierung								
< 1 Jahr	208	90 (43,3)	n. e. [10,55; n. e.]	210	38 (18,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	< 0,0001	2,41 [1,65; 3,52]
≥ 1 Jahr	111	39 (35,1)	n. e. [24,80; n. e.]	108	33 (30,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,9663	1,01 [0,63; 1,61]
Nicht berichtet	1	0 (0,0)	Nicht berechenbar	2	0 (0,0)	Nicht berechenbar	–	Nicht berechenbar
Nachbeobachtungsdauer: 100 Tage								
Gesamtpopulation								
Datenschnitt vom 10.09.2020								
Geschlecht								
Männlich	247	103 (41,7)	n. e. [16,13; n. e.]	227	45 (19,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	< 0,0001	2,26 [1,59; 3,21]
Weiblich	73	27 (37,0)	n. e. [17,87; n. e.]	93	30 (32,3)	n. e. [20,27; n. e.]	0,9592	0,98 [0,58; 1,66]
Knochenmetastasen								
Nein	242	94 (38,8)	n. e. [21,62; n. e.]	251	64/251 (25,5 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0124	1,50 [1,09; 2,06]
Ja	78	36 (46,2)	24,80 [3,71; n. e.]	69	11/69 (15,9 %)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0006	3,08 [1,56; 6,06]
Zeit von der Erstdiagnose bis zur Randomisierung								
< 1 Jahr	208	91 (43,8)	n. e. [10,55; n. e.]	210	42 (20,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	< 0,0001	2,34 [1,62; 3,37]
≥ 1 Jahr	111	39 (35,1)	n. e. [24,80; n. e.]	108	33 (30,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,8960	1,03 [0,65; 1,64]

Studie/ Datenschnitt / Subgruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
Nicht berichtet	1	0 (0,0)	Nicht berechenbar	2	0 (0,0)	Nicht berechenbar	–	Nicht berechenbar
Subpopulation D1								
Datenschnitt vom 10.09.2020								
Zeit von der Erstdiagnose bis zur Randomisierung								
< 1 Jahr	14	9 (64,3)	3,09 [1,22; n. e.]	19	5 (26,3)	n. e. [9,63; n. e.]	0,0150	3,60 [1,20; 10,82]
≥ 1 Jahr	60	24 (40,0)	n. e. [16,13; n. e.]	50	19 (38,0)	n. e. [2,99; n. e.]	0,8290	0,93 [0,51; 1,71]
Nicht berichtet	0	0 (0,0)	Nicht berechenbar	2	0 (0,0)	Nicht berechenbar	–	Nicht berechenbar
Subpopulation D2								
Datenschnitt vom 10.09.2020								
Geschlecht								
Männlich	191	76 (39,8)	n. e. [15,47; n. e.]	179	31 (17,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	< 0,0001	2,47 [1,62; 3,75]
Weiblich	55	21 (38,2)	n. e. [7,82; n. e.]	70	20 (28,6)	n. e. [20,27; n. e.]	0,6995	1,13 [0,61; 2,09]

[1]: Median und 95 % KI wurden mittels eines unstratifizierten Produkt-Limit-Schätzer-Überlebensmodell geschätzt.

[2]: Der P-Wert basiert auf einem unstratifizierten Log-Rank-Test

[3]: Die Hazard Ratio basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate) und war relativ zur Sunitinib-Gruppe mit < 1 zugunsten der Cabozantinib + Nivolumab-Gruppe.

Abkürzungen: ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; n.e.: nicht erreicht.

Tabelle 4-76: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Schilddrüsenunterfunktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie/ Daten-schnitt / Sub-gruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
CheckMate 9ER (CA2099ER)								
Nachbeobachtungsdauer: 30 Tage								
Subpopulation D1								
Datenschnitt vom 10.09.2020								
Alterskategorie 2								
< 65 Jahre	41	16 (39,0)	n. e. [11,73; n. e.]	47	16 (34,0)	17,45 [13,37; n. e.]	0,7925	0,91 [0,45; 1,84]
≥ 65 – < 75 Jahre	25	3 (12,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	18	8 (44,4)	13,80 [2,14; n. e.]	0,0029	0,16 [0,04; 0,63]
≥ 75 Jahre	8	3 (37,5)	19,91 [0,95; n. e.]	6	1 (16,7)	n. e. [5,32; n. e.]	0,6219	1,78 [0,18; 17,93]
Nachbeobachtungsdauer: 100 Tage								
Subpopulation D1								
Datenschnitt vom 10.09.2020								
Alterskategorie 2								
< 65 Jahre	41	16 (39,0)	n. e. [16,76; n. e.]	47	16 (34,0)	n. e. [13,37; n. e.]	0,9134	0,96 [0,48; 1,94]
≥ 65 – < 75 Jahre	25	3 (12,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	18	8 (44,4)	13,80 [2,14; n. e.]	0,0087	0,20 [0,05; 0,75]
≥ 75 Jahre	8	3 (37,5)	19,91 [0,95; n. e.]	6	1 (16,7)	n. e. [5,32; n. e.]	0,6562	1,68 [0,17; 16,77]

[1]: Median und 95 % KI wurden mittels eines unstratifizierten Produkt-Limit-Schätzer-Überlebensmodell geschätzt.
[2]: Der P-Wert basiert auf einem unstratifizierten Log-Rank-Test

Studie/ Datenschnitt / Subgruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
[3]: Die Hazard Ratio basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate) und war relativ zur Sunitinib-Gruppe mit < 1 zugunsten der Cabozantinib + Nivolumab-Gruppe.								
Abkürzungen: ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; n.e.: nicht erreicht.								

Tabelle 4-77: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Schilddrüsenunterfunktion / Thyreoiditis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie/ Datenschnitt / Subgruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
CheckMate 9ER (CA2099ER)								
Nachbeobachtungsdauer: 30 Tage								
Subpopulation D1								
Datenschnitt vom 10.09.2020								
Alterskategorie 2								
< 65 Jahre	41	16 (39,0)	n. e. [11,73; n. e.]	47	16 (34,0)	17,45 [13,37; n. e.]	0,8007	0,92 [0,45; 1,85]
≥ 65 – < 75 Jahre	25	3 (12,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	18	8 (44,4)	13,80 [2,14; n. e.]	0,0029	0,16 [0,04; 0,63]
≥ 75 Jahre	8	3 (37,5)	19,91 [0,95; n. e.]	6	1 (16,7)	n. e. [5,32; n. e.]	0,6219	1,78 [0,18; 17,93]

Studie/ Datenschnitt / Subgruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
Nachbeobachtungsdauer: 100 Tage								
Gesamtpopulation								
Datenschnitt vom 10.09.2020								
Alterskategorie 2								
< 65 Jahre	189	72 (38,1)	n. e. [20,63; n. e.]	206	59 (28,6)	n. e. [17,18; n. e.]	0,4863	1,13 [0,80; 1,60]
≥ 65 – < 75 Jahre	102	32 (31,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	85	35 (41,2)	15,18 [8,38; n. e.]	0,0423	0,61 [0,38; 0,99]
≥ 75 Jahre	29	11 (37,9)	n. e. [4,17; n. e.]	29	6 (20,7)	n. e. [8,28; n. e.]	0,2113	1,91 [0,70; 5,22]
Subpopulation D1								
Datenschnitt vom 10.09.2020								
Alterskategorie 2								
< 65 Jahre	41	16 (39,0)	n. e. [16,76; n. e.]	47	16 (34,0)	n. e. [13,37; n. e.]	0,9238	0,97 [0,48; 1,95]
≥ 65 – < 75 Jahre	25	3 (12,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	18	8 (44,4)	13,80 [2,14; n. e.]	0,0087	0,20 [0,05; 0,75]
≥ 75 Jahre	8	3 (37,5)	19,91 [0,95; n. e.]	6	1 (16,7)	n. e. [5,32; n. e.]	0,6562	1,68 [0,17; 16,77]

[1]: Median und 95 % KI wurden mittels eines unstratifizierten Produkt-Limit-Schätzer-Überlebensmodell geschätzt.

[2]: Der P-Wert basiert auf einem unstratifizierten Log-Rank-Test

[3]: Die Hazard Ratio basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate) und war relativ zur Sunitinib-Gruppe mit < 1 zugunsten der Cabozantinib + Nivolumab-Gruppe.

Abkürzungen: ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; n.e.: nicht erreicht.

Tabelle 4-78: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Nephritis und Nierenfunktionsstörung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie/ Daten-schnitt / Sub-gruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
CheckMate 9ER (CA2099ER)								
Nachbeobachtungsdauer: 30 Tage								
Gesamtpopulation								
Datenschnitt vom 10.09.2020								
Korrigiertes Kalzium								
≤ 10 mg/dl	247	53 (21,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	241	42 (17,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,9682	1,01 [0,67; 1,51]
> 10 mg/dl	58	3 (5,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	68	13 (19,1)	n. e. [18,17; n. e.]	0,0038	0,19 [0,05; 0,66]
Nicht berichtet	15	5 (33,3)	n. e. [7,89; n. e.]	11	1 (9,1)	n. e. [2,50; n. e.]	0,6228	1,72 [0,19; 15,39]
Subpopulation D1								
Datenschnitt vom 10.09.2020								
Alterskategorie 1								
< 65 Jahre	41	11 (26,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	47	7 (14,9)	n. e. [24,41; n. e.]	0,2589	1,72 [0,66; 4,45]
≥ 65 Jahre	33	4 (12,1)	n. e. [18,76; n. e.]	24	7 (29,2)	21,16 [7,23; n. e.]	0,0664	0,33 [0,10; 1,14]

Studie/ Datenschnitt / Subgruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
Subpopulation D2								
Datenschnitt vom 10.09.2020								
Korrigiertes Kalzium								
≤ 10 mg/dl	180	40 (22,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	180	29 (16,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,7715	1,07 [0,66; 1,74]
> 10 mg/dl	56	3 (5,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	61	12 (19,7)	n. e. [18,17; n. e.]	0,0041	0,19 [0,05; 0,67]
Nicht berichtet	10	3 (30,0)	n. e. [7,46; n. e.]	8	1 (12,5)	n. e. [2,50; n. e.]	0,8081	1,33 [0,13; 13,25]
Nachbeobachtungsdauer: 100 Tage								
Gesamtpopulation								
Datenschnitt vom 10.09.2020								
Korrigiertes Kalzium								
≤ 10 mg/dl	247	55 (22,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	241	43 (17,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,6991	1,08 [0,73; 1,61]
> 10 mg/dl	58	4 (6,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	68	13 (19,1)	n. e. [18,17; n. e.]	0,0106	0,25 [0,08; 0,78]
Nicht berichtet	15	5 (33,3)	n. e. [7,89; n. e.]	11	1 (9,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,5348	1,98 [0,22; 17,77]
Subpopulation D1								
Datenschnitt vom 10.09.2020								
Alterskategorie 1								
< 65 Jahre	41	11 (26,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	47	7 (14,9)	n. e. [24,41; n. e.]	0,2295	1,78 [0,69; 4,61]

Studie/ Daten-schnitt / Sub-gruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
≥ 65 Jahre	33	4 (12,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	24	7 (29,2)	n. e. [14,49; n. e.]	0,0900	0,36 [0,10; 1,23]
Subpopulation D2								
Datenschnitt vom 10.09.2020								
Korrigiertes Kalzium								
≤ 10 mg/dl	180	42 (23,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	180	30 (16,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,5285	1,16 [0,73; 1,86]
> 10 mg/dl	56	4 (7,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	61	12 (19,7)	n. e. [18,17; n. e.]	0,0100	0,25 [0,08; 0,78]
Nicht berichtet	10	3 (30,0)	n. e. [7,46; n. e.]	8	1 (12,5)	n. e. [2,50; n. e.]	0,7808	1,39 [0,14; 13,94]

[1]: Median und 95 % KI wurden mittels eines unstratifizierten Produkt-Limit-Schätzer-Überlebensmodell geschätzt.

[2]: Der P-Wert basiert auf einem unstratifizierten Log-Rank-Test

[3]: Die Hazard Ratio basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate) und war relativ zur Sunitinib-Gruppe mit < 1 zugunsten der Cabozantinib + Nivolumab-Gruppe.

Abkürzungen: ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; n.e.: nicht erreicht.

Tabelle 4-79: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Ausschlag aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie/ Daten-schnitt / Sub-gruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
CheckMate 9ER (CA2099ER)								
Nachbeobachtungsdauer: 30 Tage								
Gesamtpopulation								
Datenschnitt vom 10.09.2020								
Geschlecht								
Männlich	247	88 (35,6)	n. e. [23,43; n. e.]	227	40 (17,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0005	1,92 [1,32; 2,79]
Weiblich	73	29 (39,7)	n. e. [7,56; n. e.]	93	4 (4,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	< 0,0001	9,82 [3,45; 27,95]
Subpopulation D2								
Datenschnitt vom 10.09.2020								
Geschlecht								
Männlich	191	64 (33,5)	n. e. [23,43; n. e.]	179	32 (17,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0101	1,74 [1,14; 2,66]
Weiblich	55	21 (38,2)	n. e. [5,36; n. e.]	70	4 (5,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	< 0,0001	6,99 [2,40; 20,38]

Studie/ Daten-schnitt / Sub-gruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
Nachbeobachtungsdauer: 100 Tage								
Gesamtpopulation								
Datenschnitt vom 10.09.2020								
Geschlecht								
Männlich	247	90 (36,4)	n. e. [23,43; n. e.]	227	42 (18,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0003	1,94 [1,34; 2,80]
Weiblich	73	30 (41,1)	n. e. [7,56; n. e.]	93	4 (4,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	<0,0001	10,80 [3,80; 30,67]
Subpopulation D2								
Datenschnitt vom 10.09.2020								
Geschlecht								
Männlich	191	66 (34,6)	n. e. [23,43; n. e.]	179	33 (18,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0050	1,81 [1,19; 2,75]
Weiblich	55	22 (40,0)	n. e. [5,36; n. e.]	70	4 (5,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	< 0,0001	7,73 [2,66; 22,43]

[1]: Median und 95 % KI wurden mittels eines unstratifizierten Produkt-Limit-Schätzer-Überlebensmodell geschätzt.

[2]: Der P-Wert basiert auf einem unstratifizierten Log-Rank-Test

[3]: Die Hazard Ratio basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate) und war relativ zur Sunitinib-Gruppe mit < 1 zugunsten der Cabozantinib + Nivolumab-Gruppe.

Abkürzungen: ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; n.e.: nicht erreicht.

Tabelle 4-80: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für UE nach SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie/ Datenschnitt / Subgruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
CheckMate 9ER (CA2099ER)								
Datenschnitt vom 10.09.2020								
Nachbeobachtungsdauer: 30 Tage								
Gesamtpopulation								
Alterskategorie 1								
< 65 Jahre	189	162 (85,7)	1,87 [1,25; 2,33]	206	159 (77,2)	0,79 [0,69; 1,61]	0,1965	0,86 [0,69; 1,07]
≥ 65 Jahre	131	107 (81,7)	1,87 [1,41; 2,60]	114	96 (84,2)	0,64 [0,49; 0,76]	< 0,0001	0,57 [0,43; 0,75]
Ethnische Zugehörigkeit								
Weiß	264	228 (86,4)	1,84 [1,41; 2,14]	259	198 (76,4)	0,76 [0,69; 1,48]	0,1137	0,86 [0,71; 1,04]
Nicht-weiß	56	41 (73,2)	2,45 [0,99; 4,90]	60	56 (93,3)	0,49 [0,43; 0,69]	< 0,0001	0,41 [0,27; 0,62]
Nicht berichtet	0	0 (0,0)	Nicht berechnet	1	1 (100,0)	Nicht berechnet	–	Nicht berechnet
Geographische Region								
USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa	157	143 (91,1)	1,87 [1,41; 2,27]	155	119 (76,8)	0,72 [0,66; 1,61]	0,6428	0,94 [0,74; 1,20]
Rest der Welt	163	126 (77,3)	1,91 [1,18; 2,96]	165	136 (82,4)	0,66 [0,53; 0,82]	< 0,0001	0,59 [0,46; 0,76]

Studie/ Datenschnitt / Subgruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
Zeit von der Erstdiagnose bis zur Randomisierung								
< 1 Jahr	208	172 (82,7)	1,91 [1,35; 2,56]	210	161 (76,7)	0,74 [0,69; 1,61]	0,0354	0,79 [0,64; 0,98]
≥ 1 Jahr	111	96 (86,5)	1,77 [1,41; 2,33]	108	92 (85,2)	0,64 [0,49; 0,82]	0,0028	0,64 [0,48; 0,86]
Nicht berichtet	1	1 (100,0)	Nicht berechnet	2	2 (100,0)	Nicht berechnet	–	Nicht berechnet
Subpopulation D1								
Alterskategorie 2								
< 65 Jahre	41	38 (92,7)	1,71 [0,95; 2,33]	47	42 (89,4)	0,76 [0,46; 1,61]	0,2125	0,76 [0,49; 1,18]
≥ 65 - < 75 Jahre	25	22 (88,0)	1,74 [1,31; 4,17]	18	16 (88,9)	0,49 [0,36; 1,74]	0,1198	0,59 [0,31; 1,14]
≥ 75 Jahre	8	5 (62,5)	2,71 [0,26; n. e.]	6	6 (100,0)	0,49 [0,26; 0,66]	0,0021	0,07 [0,01; 0,59]
Subpopulation D2								
Ethnische Zugehörigkeit								
Weiß	199	169 (84,9)	1,87 [1,35; 2,33]	199	145 (72,9)	0,79 [0,69; 1,84]	0,4566	0,92 [0,73; 1,15]
Nicht-weiß	47	35 (74,5)	2,56 [0,95; 4,90]	49	45 (91,8)	0,49 [0,39; 0,72]	0,0003	0,44 [0,28; 0,68]
Nicht berichtet	0	0 (0,0)	Nicht berechnet	1	1 (100,0)	Nicht berechnet	–	Nicht berechnet

Studie/ Datenschnitt / Subgruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
Geographische Region								
USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa	118	106 (89,8)	1,87 [1,22; 2,33]	118	86 (72,9)	0,89 [0,69; 1,87]	0,9132	1,01 [0,76; 1,35]
Rest der Welt	128	98 (76,6)	2,10 [1,15; 2,96]	131	105 (80,2)	0,66 [0,49; 0,82]	0,0011	0,63 [0,48; 0,83]
Nachbeobachtungsdauer: 100 Tage								
Gesamtpopulation								
Alterskategorie 1								
< 65 Jahre	189	162 (85,7)	1,87 [1,25; 2,33]	206	161 (78,2)	0,79 [0,69; 1,61]	0,3036	0,89 [0,71; 1,11]
≥ 65 Jahre	131	108 (82,4)	1,87 [1,41; 2,60]	114	96 (84,2)	0,64 [0,49; 0,76]	0,0002	0,59 [0,45; 0,79]
Ethnische Zugehörigkeit								
Weiß	264	228 (86,4)	1,84 [1,41; 2,14]	259	200 (77,2)	0,76 [0,69; 1,48]	0,2202	0,89 [0,73; 1,07]
Nicht-weiß	56	42 (75,0)	2,45 [0,99; 4,76]	60	56 (93,3)	0,49 [0,43; 0,69]	< 0,0001	0,42 [0,28; 0,64]
Nicht berichtet	0	0 (0,0)	Nicht berechnet	1	1 (100,0)	Nicht berechnet	–	Nicht berechnet
Geographische Region								
USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa	157	143 (91,1)	1,87 [1,41; 2,27]	155	120 (77,4)	0,72 [0,66; 1,71]	0,8251	0,97 [0,76; 1,24]

Studie/ Datenschnitt / Subgruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
Rest der Welt	163	127 (77,9)	1,91 [1,18; 2,96]	165	137 (83,0)	0,66 [0,53; 0,82]	0,0001	0,62 [0,49; 0,79]
Zeit von der Erstdiagnose bis zur Randomisierung								
< 1 Jahr	208	173 (83,2)	1,91 [1,35; 2,56]	210	162 (77,1)	0,74 [0,69; 1,61]	0,0985	0,83 [0,67; 1,03]
≥ 1 Jahr	111	96 (86,5)	1,77 [1,41; 2,33]	108	93 (86,1)	0,64 [0,49; 0,82]	0,0038	0,65 [0,49; 0,87]
Nicht berichtet	1	1 (100,0)	Nicht berechnet	2	2 (100,0)	Nicht berechnet	–	Nicht berechnet
Subpopulation D1								
Alterskategorie 2								
< 65 Jahre	41	38 (92,7)	1,71 [0,95; 2,33]	47	42 (89,4)	0,76 [0,46; 1,61]	0,2443	0,77 [0,49; 1,20]
≥ 65 - < 75 Jahre	25	22 (88,0)	1,74 [1,31; 4,17]	18	16 (88,9)	0,49 [0,36; 1,74]	0,1656	0,63 [0,33; 1,21]
≥ 75 Jahre	8	5 (62,5)	2,71 [0,26; n. e.]	6	6 (100,0)	0,49 [0,26; 0,66]	0,0021	0,07 [0,01; 0,59]
Ethnische Zugehörigkeit								
Weiß	65	59 (90,8)	1,74 [1,41; 2,33]	60	53 (88,3)	0,69 [0,49; 1,71]	0,0729	0,71 [0,49; 1,03]
Nicht-weiß	9	6 (66,7)	2,33 [0,23; n. e.]	11	11 (100,0)	0,43 [0,26; 1,61]	0,0513	0,34 [0,11; 1,04]

Studie/ Datenschnitt / Subgruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
[1]: Median und 95 % KI wurden mittels eines unstratifizierten Produkt-Limit-Schätzer-Überlebensmodell geschätzt.								
[2]: Der P-Wert basiert auf einem unstratifizierten Log-Rank-Test								
[3]: Die Hazard Ratio basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate) und war relativ zur Sunitinib-Gruppe mit < 1 zugunsten der Cabozantinib + Nivolumab-Gruppe.								
Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht.								

Tabelle 4-81: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für UE nach SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie/ Datenschnitt / Subgruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
CheckMate 9ER (CA2099ER)								
Datenschnitt vom 10.09.2020								
Nachbeobachtungsdauer: 30 Tage								
Subpopulation D2								
Vorausgegangene Nephrektomie								
Nein	89	25 (28,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	79	29 (36,7)	16,56 [8,31; n. e.]	0,0361	0,56 [0,33; 0,97]
Ja	157	37 (23,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	170	83 (48,8)	7,59 [4,17; 12,42]	<0,0001	0,30 [0,20; 0,44]

Studie/ Datenschnitt / Subgruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
Nachbeobachtungsdauer: 100 Tage								
Gesamtpopulation								
Absolute Neutrophilenzahl								
≤ ULN	298	80 (26,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	295	148 (50,2)	9,63 [6,97; 21,39]	<0,0001	0,37 [0,28; 0,49]
> ULN	20	6 (30,0)	n. e. [3,48; n. e.]	25	4 (16,0)	n. e. [4,14; n. e.]	0,4838	1,57 [0,44; 5,59]
Nicht berichtet	2	1 (50,0)	Nicht berechnet	0	0 (0,0)	Nicht berechnet	–	Nicht berechnet
Vorausgegangene Strahlentherapie								
Nein	274	73 (26,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	276	140 (50,7)	8,64 [6,21; 16,56]	<0,0001	0,36 [0,27; 0,48]
Ja	46	14 (30,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	44	12 (27,3)	n. e. [10,18; n. e.]	0,8125	0,91 [0,42; 1,98]
Subpopulation D2								
Vorausgegangene Strahlentherapie								
Nein	210	53 (25,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	211	105 (49,8)	8,64 [5,49; 16,56]	<0,0001	0,33 [0,24; 0,47]
Ja	36	11 (30,6)	n. e. [12,45; n. e.]	38	10 (26,3)	n. e. [8,12; n. e.]	0,8547	0,92 [0,39; 2,19]

[1]: Median und 95 % KI wurden mittels eines unstratifizierten Produkt-Limit-Schätzer-Überlebensmodell geschätzt.

[2]: Der P-Wert basiert auf einem unstratifizierten Log-Rank-Test

[3]: Die Hazard Ratio basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate) und war relativ zur Sunitinib-Gruppe mit < 1 zugunsten der Cabozantinib + Nivolumab-Gruppe.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht.

Tabelle 4-82: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Schwere UE (mit CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie/ Datenschnitt / Subgruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
CheckMate 9ER (CA2099ER)								
Datenschnitt vom 10.09.2020								
Nachbeobachtungsdauer: 30 Tage								
Gesamtpopulation								
Vorausgegangene Nephrektomie								
Nein	100	8 (8,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	91	5 (5,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,7908	1,16 [0,38; 3,59]
Ja	220	3 (1,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	229	39 (17,0)	31,54 [31,54; n. e.]	< 0,0001	0,06 [0,02; 0,19]
Subpopulation D2								
Vorausgegangene Nephrektomie								
Nein	89	8 (9,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	79	5 (6,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,8426	1,12 [0,36; 3,46]
Ja	157	3 (1,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	170	31 (18,2)	31,54 [31,54; n. e.]	< 0,0001	0,07 [0,02; 0,24]
Nachbeobachtungsdauer: 100 Tage								
Gesamtpopulation								
Vorausgegangene Nephrektomie								
Nein	100	9 (9,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	91	6 (6,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,7715	1,17 [0,41; 3,30]
Ja	220	4 (1,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	229	40 (17,5)	31,54 [31,54; n. e.]	< 0,0001	0,08 [0,03; 0,22]

Studie/ Datenschnitt / Subgruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
Subpopulation D2								
Vorausgegangene Nephrektomie								
Nein	89	9 (10,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	79	6 (7,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,8178	1,13 [0,40; 3,20]
Ja	157	4 (2,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	170	32 (18,8)	31,54 [31,54; n. e.]	< 0,0001	0,10 [0,03; 0,28]

[1]: Median und 95 % KI wurden mittels eines unstratifizierten Produkt-Limit-Schätzer-Überlebensmodell geschätzt.

[2]: Der P-Wert basiert auf einem unstratifizierten Log-Rank-Test

[3]: Die Hazard Ratio basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate) und war relativ zur Sunitinib-Gruppe mit < 1 zugunsten der Cabozantinib + Nivolumab-Gruppe.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht.

Tabelle 4-83: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für UE nach SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie/ Datenschnitt / Subgruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
CheckMate 9ER (CA2099ER)								
Datenschnitt vom 10.09.2020								
Nachbeobachtungsdauer: 30 Tage								
Gesamtpopulation								
Geographische Region								
USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa	157	117 (74,5)	2,37 [1,45; 3,78]	155	104 (67,1)	2,23 [1,51; 4,40]	0,8041	1,03 [0,79; 1,35]
Rest der Welt	163	111 (68,1)	3,25 [2,33; 4,80]	165	127 (77,0)	0,85 [0,69; 1,64]	< 0,0001	0,58 [0,45; 0,76]
Karnofsky Performance Status								
100 - 90	254	179 (70,5)	3,22 [2,33; 4,40]	237	179 (75,5)	1,51 [0,85; 2,10]	0,0007	0,70 [0,57; 0,86]
< 90	66	49 (74,2)	2,43 [0,72; 4,07]	83	52 (62,7)	1,91 [0,79; 4,63]	0,6096	1,11 [0,75; 1,64]
Subpopulation D2								
Geographische Region								
USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa	118	86 (72,9)	3,02 [1,45; 5,09]	118	74 (62,7)	3,52 [1,77; 5,52]	0,8422	1,03 [0,75; 1,41]
Rest der Welt	128	83 (64,8)	3,25 [2,33; 7,39]	131	101 (77,1)	0,79 [0,62; 1,68]	< 0,0001	0,54 [0,40; 0,72]

Studie/ Datenschnitt / Subgruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
Nachbeobachtungsdauer: 100 Tage								
Gesamtpopulation								
Geographische Region								
USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa	157	119 (75,8)	2,37 [1,45; 3,78]	155	109 (70,3)	2,23 [1,51; 4,63]	0,8399	1,03 [0,79; 1,33]
Rest der Welt	163	113 (69,3)	3,25 [2,33; 4,57]	165	129 (78,2)	0,85 [0,69; 1,68]	< 0,0001	0,60 [0,46; 0,77]
Karnofsky Performance Status								
100 - 90	254	182 (71,7)	3,22 [2,33; 4,40]	237	183 (77,2)	1,51 [0,85; 2,10]	0,0010	0,71 [0,58; 0,87]
< 90	66	50 (75,8)	2,43 [0,72; 3,38]	83	55 (66,3)	2,00 [0,79; 5,75]	0,6252	1,10 [0,75; 1,62]
Subpopulation D2								
Geographische Region								
USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa	118	88 (74,6)	3,02 [1,45; 5,09]	118	79 (66,9)	3,52 [1,77; 5,75]	0,9203	1,01 [0,75; 1,38]
Rest der Welt	128	85 (66,4)	3,25 [2,33; 6,34]	131	103 (78,6)	0,79 [0,62; 1,68]	< 0,0001	0,55 [0,41; 0,74]

[1]: Median und 95 % KI wurden mittels eines unstratifizierten Produkt-Limit-Schätzer-Überlebensmodell geschätzt.

[2]: Der P-Wert basiert auf einem unstratifizierten Log-Rank-Test

[3]: Die Hazard Ratio basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate) und war relativ zur Sunitinib-Gruppe mit < 1 zugunsten der Cabozantinib + Nivolumab-Gruppe.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht.

Tabelle 4-84: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für UE nach SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie/ Datenschnitt / Subgruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
CheckMate 9ER (CA2099ER)								
Datenschnitt vom 10.09.2020								
Nachbeobachtungsdauer: 30 Tage								
Gesamtpopulation								
Korrigiertes Kalzium								
≤ 10 mg/dL	247	144 (58,3)	11,01 [9,40; 14,82]	241	79 (32,8)	n. e. [14,85; n. e.]	0,0006	1,61 [1,22; 2,11]
> 10 mg/dL	58	26 (44,8)	19,84 [10,87; n. e.]	68	29 (42,6)	8,67 [4,47; 20,30]	0,0469	0,57 [0,32; 1,00]
Nicht berichtet	15	12 (80,0)	6,90 [2,46; 10,64]	11	6 (54,5)	5,72 [1,61; 10,48]	0,4974	0,71 [0,25; 2,02]
Vorausgegangene Strahlentherapie								
Nein	274	151 (55,1)	12,45 [10,41; 15,21]	276	104 (37,7)	16,49 [10,94; n. e.]	0,1694	1,19 [0,93; 1,53]
Ja	46	31 (67,4)	8,61 [3,94; 13,86]	44	10 (22,7)	n. e. [9,79; n. e.]	0,0060	2,63 [1,28; 5,38]
Nachbeobachtungsdauer: 100 Tage								
Gesamtpopulation								
Korrigiertes Kalzium								
≤ 10 mg/dL	247	148 (59,9)	11,14 [9,63; 14,82]	241	81 (33,6)	n. e. [17,15; n. e.]	0,0001	1,70 [1,29; 2,23]

Studie/ Datenschnitt / Subgruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
> 10 mg/dL	58	28 (48,3)	15,21 [10,28; n. e.]	68	31 (45,6)	8,67 [4,47; n. e.]	0,1035	0,64 [0,38; 1,10]
Nicht berichtet	15	12 (80,0)	7,16 [2,46; 11,79]	11	6 (54,5)	5,72 [1,61; n. e.]	0,8815	0,93 [0,33; 2,61]
Sarkomatoide Merkmale								
Ja	34	24 (70,6)	10,64 [3,88; 16,00]	41	7 (17,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0036	3,31 [1,41; 7,77]
Nein	277	161 (58,1)	11,17 [9,63; 13,86]	274	109 (39,8)	20,30 [12,75; n. e.]	0,0296	1,31 [1,03; 1,67]
Nicht berichtet	9	3 (33,3)	n. e. [2,73; n. e.]	5	2 (40,0)	8,08 [2,27; n. e.]	0,1716	0,22 [0,02; 2,41]
Subpopulation D2								
Korrigiertes Kalzium								
≤ 10 mg/dL	180	112 (62,2)	10,48 [8,87; 14,82]	180	61 (33,9)	n. e. [14,85; n. e.]	0,0006	1,72 [1,26; 2,35]
> 10 mg/dL	56	26 (46,4)	15,21 [10,28; n. e.]	61	27 (44,3)	9,56 [5,45; n. e.]	0,0931	0,62 [0,35; 1,09]
Nicht berichtet	10	8 (80,0)	5,47 [0,53; 16,00]	8	5 (62,5)	7,05 [0,95; 10,48]	0,6236	0,74 [0,22; 2,47]
Sarkomatoide Merkmale								
Ja	30	21 (70,0)	11,14 [4,21; 19,25]	36	6 (16,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0108	3,13 [1,24; 7,86]
Nein	210	123 (58,6)	10,87 [8,87; 14,82]	210	85 (40,5)	16,49 [10,48; n. e.]	0,1035	1,26 [0,95; 1,66]

Studie/ Datenschnitt / Subgruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
Nicht berichtet	6	2 (33,3)	Nicht berechnet	3	2 (66,7)	Nicht berechnet	–	Nicht berechnet
[1]: Median und 95 % KI wurden mittels eines unstratifizierten Produkt-Limit-Schätzer-Überlebensmodell geschätzt.								
[2]: Der P-Wert basiert auf einem unstratifizierten Log-Rank-Test								
[3]: Die Hazard Ratio basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate) und war relativ zur Sunitinib-Gruppe mit < 1 zugunsten der Cabozantinib + Nivolumab-Gruppe.								
Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht.								

Tabelle 4-85: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für UE nach SOC „Verletzung, Vergiftung und Eingriffe bedingte Komplikationen" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie/ Datenschnitt / Subgruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
CheckMate 9ER (CA2099ER)								
Datenschnitt vom 10.09.2020								
Nachbeobachtungsdauer: 30 Tage								
Subpopulation D2								
Sarkomatoide Merkmale								
Ja	30	3 (10,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	36	6 (16,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,2434	0,44 [0,11; 1,80]
Nein	210	43 (20,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	210	15 (7,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0062	2,23 [1,24; 4,03]

Studie/ Datenschnitt / Subgruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
Nicht berichtet	6	3 (50,0)	Nicht berechnet	3	1 (33,3)	Nicht berechnet	–	Nicht berechnet
Nachbeobachtungsdauer: 100 Tage								
Gesamtpopulation								
Sarkomatoide Merkmale								
Ja	34	3 (8,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	41	7 (17,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,2153	0,43 [0,11; 1,69]
Nein	277	56 (20,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	274	25 (9,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0082	1,87 [1,17; 3,01]
Nicht berichtet	9	3 (33,3)	15,24 [0,07; n. e.]	5	1 (20,0)	n. e. [0,26; n. e.]	0,8588	1,23 [0,12; 12,31]
Subpopulation D2								
Sarkomatoide Merkmale								
Ja	30	3 (10,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	36	7 (19,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,2006	n. e. [n. e.; n. e.]
Nein	210	44 (21,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	210	16 (7,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0040	n. e. [n. e.; n. e.]
Nicht berichtet	6	3 (50,0)	Nicht berechnet	3	1 (33,3)	Nicht berechnet	–	Nicht berechnet

[1]: Median und 95 % KI wurden mittels eines unstratifizierten Produkt-Limit-Schätzer-Überlebensmodell geschätzt.

[2]: Der P-Wert basiert auf einem unstratifizierten Log-Rank-Test

[3]: Die Hazard Ratio basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate) und war relativ zur Sunitinib-Gruppe mit < 1 zugunsten der Cabozantinib + Nivolumab-Gruppe.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht.

Tabelle 4-86: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für UE nach SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie/ Datenschnitt / Subgruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
CheckMate 9ER (CA2099ER)								
Datenschnitt vom 10.09.2020								
Nachbeobachtungsdauer: 30 Tage								
Gesamtpopulation								
Ethnizität								
hispanisch und lateinamerikanisch	38	25 (65,8)	3,83 [1,31; 27,86]	39	27 (69,2)	3,45 [1,35; 4,70]	0,2817	0,74 [0,42; 1,29]
nicht hispanisch und lateinamerikanisch	148	103 (69,6)	4,34 [3,48; 7,39]	145	54 (37,2)	n. e. [9,03; n. e.]	< 0,0001	1,96 [1,41; 2,72]
nicht berichtet	134	77 (57,5)	9,95 [7,13; 13,14]	136	58 (42,6)	19,38 [7,16; n. e.]	0,2457	1,22 [0,87; 1,72]
Geschlecht								
Männlich	247	161 (65,2)	6,05 [4,60; 9,92]	227	92 (40,5)	n. e. [9,66; n. e.]	0,0002	1,63 [1,26; 2,10]
Weiblich	73	44 (60,3)	7,03 [4,17; 17,02]	93	47 (50,5)	5,95 [3,52; 16,56]	0,6755	0,91 [0,60; 1,39]
Absolute Neutrophilenzahl								
≤ ULN	298	197 (66,1)	6,60 [5,09; 9,13]	295	124 (42,0)	19,38 [9,10; n. e.]	0,0003	1,52 [1,21; 1,90]
> ULN	20	8 (40,0)	n. e. [1,68; n. e.]	25	15 (60,0)	2,73 [1,18; 15,61]	0,0907	0,48 [0,20; 1,15]

Studie/ Datenschnitt / Subgruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
Nicht berichtet	2	0 (0,0)	Nicht berechnet	0	0 (0,0)	Nicht berechnet	–	Nicht berechnet
Sarkomatoide Merkmale								
Ja	34	18 (52,9)	15,51 [2,79; 27,86]	41	22 (53,7)	5,98 [2,76; 9,10]	0,1867	0,65 [0,34; 1,24]
Nein	277	181 (65,3)	6,54 [4,67; 9,13]	274	114 (41,6)	n. e. [11,01; n. e.]	0,0002	1,56 [1,24; 1,97]
Nicht berichtet	9	6 (66,7)	7,43 [0,03; n. e.]	5	3 (60,0)	4,73 [0,26; 12,98]	0,6858	0,75 [0,18; 3,07]
Zeit von der Erstdiagnose bis zur Randomisierung								
< 1 Jahr	208	121 (58,2)	8,74 [5,55; 11,56]	210	85 (40,5)	n. e. [7,16; n. e.]	0,0585	1,31 [0,99; 1,72]
≥ 1 Jahr	111	83 (74,8)	5,03 [3,48; 7,56]	108	53 (49,1)	12,98 [4,70; n. e.]	0,0113	1,56 [1,10; 2,20]
Nicht berichtet	1	1 (100,0)	Nicht berechnet	2	1 (50,0)	Nicht berechnet	< 0,0001	Nicht berechnet
Subpopulation D1								
Ethnische Zugehörigkeit								
Weiß	65	54 (83,1)	3,48 [1,87; 6,54]	60	28 (46,7)	16,56 [4,96; n. e.]	0,0006	2,18 [1,38; 3,45]
Nicht-weiß	9	5 (55,6)	17,02 [2,37; n. e.]	11	7 (63,6)	3,45 [0,49; n. e.]	0,2699	0,53 [0,17; 1,68]
Geschlecht								
Männlich	56	45 (80,4)	2,91 [1,87; 8,90]	48	20 (41,7)	n. e. [6,47; n. e.]	0,0005	2,48 [1,46; 4,21]

Studie/ Datenschnitt / Subgruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
Weiblich	18	14 (77,8)	6,39 [3,61; 17,02]	23	15 (65,2)	4,14 [0,85; 16,56]	0,7696	0,90 [0,43; 1,88]
Nachbeobachtungsdauer: 100 Tage								
Gesamtpopulation								
Ethnizität								
hispanisch und lateinamerikanisch	38	25 (65,8)	3,83 [1,31; 27,86]	39	27 (69,2)	3,52 [1,35; 4,96]	0,3592	0,77 [0,44; 1,34]
nicht hispanisch und lateinamerikanisch	148	104 (70,3)	4,34 [3,48; 7,36]	145	55 (37,9)	n. e. [9,66; n. e.]	< 0,0001	2,04 [1,47; 2,83]
nicht berichtet	134	77 (57,5)	10,81 [7,43; 15,67]	136	61 (44,9)	19,38 [7,16; n. e.]	0,2643	1,21 [0,86; 1,69]
Geschlecht								
Männlich	247	162 (65,6)	6,05 [4,63; 9,92]	227	96 (42,3)	n. e. [11,79; n. e.]	0,0001	1,63 [1,27; 2,10]
Weiblich	73	44 (60,3)	7,03 [4,17; 17,02]	93	47 (50,5)	9,03 [4,04; 19,38]	0,9628	0,99 [0,65; 1,50]
Absolute Neutrophilenzahl								
≤ ULN	298	198 (66,4)	6,60 [5,09; 9,13]	295	128 (43,4)	n. e. [11,79; n. e.]	< 0,0001	1,55 [1,24; 1,94]
> ULN	20	8 (40,0)	n. e. [1,68; n. e.]	25	15 (60,0)	2,73 [1,18; 15,61]	0,1029	0,49 [0,21; 1,18]
Nicht berichtet	2	0 (0,0)	Nicht berechnet	0	0 (0,0)	Nicht berechnet	–	Nicht berechnet

Studie/ Datenschnitt / Subgruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
Sarkomatoide Merkmale								
Ja	34	18 (52,9)	15,51 [2,79; n. e.]	41	22 (53,7)	6,24 [2,79; n. e.]	0,3174	0,72 [0,38; 1,37]
Nein	277	182 (65,7)	6,54 [4,80; 9,13]	274	118 (43,1)	n. e. [11,86; n. e.]	< 0,0001	1,58 [1,25; 1,99]
Nicht berichtet	9	6 (66,7)	7,43 [0,03; n. e.]	5	3 (60,0)	12,98 [0,26; 12,98]	0,8006	0,83 [0,21; 3,40]
Zeit von der Erstdiagnose bis zur Randomisierung								
< 1 Jahr	208	121 (58,2)	8,90 [5,55; 11,99]	210	88 (41,9)	n. e. [9,66; n. e.]	0,0412	1,33 [1,01; 1,75]
≥ 1 Jahr	111	84 (75,7)	5,03 [3,48; 7,56]	108	54 (50,0)	12,98 [4,70; n. e.]	0,0068	1,60 [1,13; 2,25]
Nicht berichtet	1	1 (100,0)	Nicht berechnet	2	1 (50,0)	Nicht berechnet	–	Nicht berechnet
Subpopulation D1								
Alterskategorie 1								
< 65 Jahre	41	34 (82,9)	4,63 [1,87; 9,03]	47	19 (40,4)	n. e. [4,83; n. e.]	0,0007	2,55 [1,45; 4,47]
≥ 65 Jahre	33	25 (75,8)	5,55 [1,87; 11,93]	24	16 (66,7)	4,62 [0,62; 16,56]	0,8331	1,07 [0,57; 2,01]
Ethnische Zugehörigkeit								
Weiß	65	54 (83,1)	3,48 [1,87; 6,54]	60	28 (46,7)	17,28 [4,96; n. e.]	0,0004	2,25 [1,42; 3,56]
Nicht-weiß	9	5 (55,6)	17,02 [2,37; n. e.]	11	7 (63,6)	3,45 [0,49; n. e.]	0,2518	0,51 [0,16; 1,64]

Studie/ Datenschnitt / Subgruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
Geschlecht								
Männlich	56	45 (80,4)	2,91 [1,87; 8,90]	48	20 (41,7)	n. e. [6,47; n. e.]	0,0003	2,55 [1,50; 4,33]
Weiblich	18	14 (77,8)	6,39 [3,61; 17,02]	23	15 (65,2)	4,14 [0,85; 16,56]	0,6959	0,87 [0,42; 1,81]

[1]: Median und 95 % KI wurden mittels eines unstratifizierten Produkt-Limit-Schätzer-Überlebensmodell geschätzt.

[2]: Der P-Wert basiert auf einem unstratifizierten Log-Rank-Test

[3]: Die Hazard Ratio basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate) und war relativ zur Sunitinib-Gruppe mit < 1 zugunsten der Cabozantinib + Nivolumab-Gruppe.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht.

Tabelle 4-87: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für UE nach SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie/ Daten-schnitt / Sub-gruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
CheckMate 9ER (CA2099ER)								
Datenschnitt vom 10.09.2020								
Nachbeobachtungsdauer: 100 Tage								
Gesamtpopulation								
LDH-Level zu Studienbeginn								
≤ 1,5 ULN	301	163 (54,2)	11,43 [7,20; 14,92]	295	118 (40,0)	n. e. [15,21; n. e.]	0,0130	1,35 [1,06; 1,71]
> 1,5 ULN	15	5 (33,3)	n. e. [5,22; n. e.]	23	10 (43,5)	n. e. [0,95; n. e.]	0,1555	0,46 [0,15; 1,38]
Nicht berichtet	4	4 (100,0)	Nicht berechnet	2	1 (50,0)	Nicht berechnet	–	Nicht berechnet
Sarkomatoide Merkmale								
Ja	34	13 (38,2)	n. e. [5,22; n. e.]	41	17 (41,5)	n. e. [4,14; n. e.]	0,5498	0,80 [0,39; 1,66]
Nein	277	155 (56,0)	9,86 [6,51; 13,93]	274	107 (39,1)	n. e. [15,21; n. e.]	0,0023	1,46 [1,14; 1,87]
Nicht berichtet	9	4 (44,4)	15,47 [1,58; n. e.]	5	5 (100,0)	1,25 [0,33; 2,37]	0,0004	0,05 [0,01; 0,47]

Studie/ Daten-schnitt / Sub-gruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
[1]: Median und 95 % KI wurden mittels eines unstratifizierten Produkt-Limit-Schätzer-Überlebensmodell geschätzt.								
[2]: Der P-Wert basiert auf einem unstratifizierten Log-Rank-Test								
[3]: Die Hazard Ratio basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate) und war relativ zur Sunitinib-Gruppe mit < 1 zugunsten der Cabozantinib + Nivolumab-Gruppe.								
Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht.								

Tabelle 4-88: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für UE nach SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie/ Daten-schnitt / Sub-gruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
CheckMate 9ER (CA2099ER)								
Datenschnitt vom 10.09.2020								
Nachbeobachtungsdauer: 100 Tage								
Gesamtpopulation								
Karnofsky Performance Status								
100 - 90	254	184 (72,4)	2,33 [1,91; 2,83]	237	158 (66,7)	3,48 [2,33; 4,17]	0,5018	1,08 [0,87; 1,33]
< 90	66	50 (75,8)	2,33 [1,61; 3,19]	83	35 (42,2)	9,69 [4,37; n. e.]	0,0007	2,08 [1,35; 3,21]
Thrombozytenzahl zu Studienbeginn								
≤ ULN	275	207 (75,3)	2,30 [1,87; 2,79]	280	176 (62,9)	3,48 [2,69; 4,70]	0,0419	1,23 [1,01; 1,51]
> ULN	43	26 (60,5)	2,96 [1,74; n. e.]	39	16 (41,0)	10,41 [3,58; 15,77]	0,2171	1,49 [0,79; 2,79]
Nicht berichtet	2	1 (50,0)	Nicht berechnet	1	1 (100,0)	Nicht berechnet	–	Nicht berechnet

[1]: Median und 95 % KI wurden mittels eines unstratifizierten Produkt-Limit-Schätzer-Überlebensmodell geschätzt.

[2]: Der P-Wert basiert auf einem unstratifizierten Log-Rank-Test

[3]: Die Hazard Ratio basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate) und war relativ zur Sunitinib-Gruppe mit < 1 zugunsten der Cabozantinib + Nivolumab-Gruppe.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht.

Tabelle 4-89: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für UE nach PT „Ausschlag“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie/ Daten-schnitt / Subgruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
CheckMate 9ER (CA2099ER)								
Datenschnitt vom 10.09.2020								
Nachbeobachtungsdauer: 30 Tage								
Gesamtpopulation								
Geschlecht								
Männlich	247	51 (20,6)	n. e. [28,12; n. e.]	227	23 (10,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0220	1,77 [1,08; 2,90]
Weiblich	73	22 (30,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	93	3 (3,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	< 0,0001	9,40 [2,81; 31,42]
Subpopulation D2								
Geschlecht								
Männlich	191	39 (20,4)	n. e. [28,12; n. e.]	179	18 (10,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0550	1,73 [0,98; 3,03]
Weiblich	55	16 (29,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	70	3 (4,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0004	6,88 [2,01; 23,64]

Studie/ Daten-schnitt / Subgruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
Nachbeobachtungsdauer: 100 Tage								
Gesamtpopulation								
Geschlecht								
Männlich	247	52 (21,1)	n. e. [28,12; n. e.]	227	23 (10,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0105	1,88 [1,15; 3,08]
Weiblich	73	22 (30,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	93	3 (3,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	< 0,0001	9,85 [2,95; 32,91]

[1]: Median und 95 % KI wurden mittels eines unstratifizierten Produkt-Limit-Schätzer-Überlebensmodell geschätzt.

[2]: Der P-Wert basiert auf einem unstratifizierten Log-Rank-Test

[3]: Die Hazard Ratio basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate) und war relativ zur Sunitinib-Gruppe mit < 1 zugunsten der Cabozantinib + Nivolumab-Gruppe.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht.

Tabelle 4-90: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für UE nach PT „Anämie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie/ Daten-schnitt / Subgruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
CheckMate 9ER (CA2099ER)								
Datenschnitt vom 10.09.2020								
Nachbeobachtungsdauer: 30 Tage								
Gesamtpopulation								
Vorausgegangene Strahlentherapie								
Nein	274	43 (15,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	276	76 (27,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	< 0,0001	0,41 [0,28; 0,60]
Ja	46	10 (21,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	44	6 (13,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,7123	1,21 [0,44; 3,36]
Subpopulation D2								
Vorausgegangene Nephrektomie								
Nein	89	22 (24,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	79	19 (24,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,5183	0,81 [0,44; 1,51]
Ja	157	21 (13,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	170	45 (26,5)	n. e. [22,67; n. e.]	< 0,0001	0,33 [0,20; 0,56]
Nachbeobachtungsdauer: 100 Tage								
Gesamtpopulation								
Vorausgegangene Strahlentherapie								
Nein	274	43 (15,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	276	81 (29,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	< 0,0001	0,40 [0,28; 0,58]

Studie/ Daten-schnitt / Subgruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
Ja	46	11 (23,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	44	7 (15,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,6137	1,28 [0,49; 3,31]
Subpopulation D2								
Vorausgegangene Strahlentherapie								
Nein	210	35 (16,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	211	63 (29,9)	n. e. [22,67; n. e.]	< 0,0001	0,41 [0,27; 0,62]
Ja	36	9 (25,0)	n. e. [18,43; n. e.]	38	6 (15,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,6508	1,27 [0,45; 3,60]
Vorausgegangene Nephrektomie								
Nein	89	23 (25,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	79	22 (27,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,4363	0,79 [0,44; 1,42]
Ja	157	21 (13,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	170	47 (27,6)	n. e. [22,67; n. e.]	< 0,0001	0,34 [0,20; 0,56]

[1]: Median und 95 % KI wurden mittels eines unstratifizierten Produkt-Limit-Schätzer-Überlebensmodell geschätzt.

[2]: Der P-Wert basiert auf einem unstratifizierten Log-Rank-Test

[3]: Die Hazard Ratio basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate) und war relativ zur Sunitinib-Gruppe mit < 1 zugunsten der Cabozantinib + Nivolumab-Gruppe.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht.

Tabelle 4-91: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für UE nach PT „Abdominalschmerz“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie/ Datenschnitt / Subgruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
CheckMate 9ER (CA2099ER)								
Datenschnitt vom 10.09.2020								
Nachbeobachtungsdauer: 30 Tage								
Subpopulation D2								
Hämoglobin								
< LLN	143	31 (21,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	134	5 (3,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0004	4,71 [1,83; 12,15]
≥ LLN	101	15 (14,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	115	11 (9,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,7288	1,15 [0,52; 2,53]
Nicht berichtet	2	0 (0,0)	Nicht berechnet	0	0 (0,0)	Nicht berechnet	–	Nicht berechnet

[1]: Median und 95 % KI wurden mittels eines unstratifizierten Produkt-Limit-Schätzer-Überlebensmodell geschätzt.

[2]: Der P-Wert basiert auf einem unstratifizierten Log-Rank-Test

[3]: Die Hazard Ratio basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate) und war relativ zur Sunitinib-Gruppe mit < 1 zugunsten der Cabozantinib + Nivolumab-Gruppe.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht.

Tabelle 4-92: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für UE nach PT „Diarrhoe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie/ Datenschnitt / Subgruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
CheckMate 9ER (CA2099ER)								
Datenschnitt vom 10.09.2020								
Nachbeobachtungsdauer: 100 Tage								
Subpopulation D1								
Geographische Region								
USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa	39	33 (84,6)	2,27 [1,61; 6,18]	37	17 (45,9)	11,37 [3,71; n. e.]	0,0022	2,43 [1,35; 4,38]
Rest der Welt	35	23 (65,7)	10,61 [2,66; 17,41]	34	20 (58,8)	5,13 [2,99; n. e.]	0,9892	1,00 [0,55; 1,83]

[1]: Median und 95 % KI wurden mittels eines unstratifizierten Produkt-Limit-Schätzer-Überlebensmodell geschätzt.

[2]: Der P-Wert basiert auf einem unstratifizierten Log-Rank-Test

[3]: Die Hazard Ratio basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate) und war relativ zur Sunitinib-Gruppe mit < 1 zugunsten der Cabozantinib + Nivolumab-Gruppe.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht.

Tabelle 4-93: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für UE nach PT „Stomatitis“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie/ Datenschnitt / Subgruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
CheckMate 9ER (CA2099ER)								
Datenschnitt vom 10.09.2020								
Nachbeobachtungsdauer: 30 Tage								
Gesamtpopulation								
Zeit von der Erstdiagnose bis zur Randomisierung								
< 1 Jahr	208	43 (20,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	210	44 (21,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,3355	0,81 [0,53; 1,24]
≥ 1 Jahr	111	15 (13,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	108	36 (33,3)	n. e. [18,17; n. e.]	< 0,0001	0,30 [0,16; 0,55]
Nicht berichtet	1	0 (0,0)	Nicht berechnet	2	1 (50,0)	Nicht berechnet	–	Nicht berechnet
Subpopulation D2								
Alterskategorie 1								
< 65 Jahre	148	32 (21,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	159	31 (19,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,7753	0,93 [0,57; 1,53]
≥ 65 Jahre	98	14 (14,3)	n. e. [25,59; n. e.]	90	25 (27,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0043	0,40 [0,21; 0,76]
Nachbeobachtungsdauer: 100 Tage								
Gesamtpopulation								
Zeit von der Erstdiagnose bis zur Randomisierung								
< 1 Jahr	208	43 (20,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	210	46 (21,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,3286	0,81 [0,53; 1,23]

Studie/ Datenschnitt / Subgruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
≥ 1 Jahr	111	15 (13,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	108	37 (34,3)	n. e. [18,17; n. e.]	< 0,0001	0,30 [0,16; 0,54]
Nicht berichtet	1	0 (0,0)	Nicht berechnet	2	1 (50,0)	Nicht berechnet	–	Nicht berechnet

[1]: Median und 95 % KI wurden mittels eines unstratifizierten Produkt-Limit-Schätzer-Überlebensmodell geschätzt.

[2]: Der P-Wert basiert auf einem unstratifizierten Log-Rank-Test

[3]: Die Hazard Ratio basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate) und war relativ zur Sunitinib-Gruppe mit < 1 zugunsten der Cabozantinib + Nivolumab-Gruppe.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht.

Tabelle 4-94: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für UE nach PT „Erbrechen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie/ Datenschnitt / Subgruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
CheckMate 9ER (CA2099ER)								
Datenschnitt vom 10.09.2020								
Nachbeobachtungsdauer: 30 Tage								
Gesamtpopulation								
Sarkomatoide Merkmale								
Ja	34	2 (5,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	41	10 (24,4)	n. e. [6,21; n. e.]	0,0013	0,12 [0,02; 0,54]
Nein	277	56 (20,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	274	54 (19,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,3324	0,83 [0,57; 1,21]
Nicht berichtet	9	1 (11,1)	n. e. [4,21; n. e.]	5	2 (40,0)	n. e. [1,68; n. e.]	0,0828	0,14 [0,01; 1,73]

[1]: Median und 95 % KI wurden mittels eines unstratifizierten Produkt-Limit-Schätzer-Überlebensmodell geschätzt.

[2]: Der P-Wert basiert auf einem unstratifizierten Log-Rank-Test

[3]: Die Hazard Ratio basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate) und war relativ zur Sunitinib-Gruppe mit < 1 zugunsten der Cabozantinib + Nivolumab-Gruppe.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht.

Tabelle 4-95: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für UE nach PT „Ermüdung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie/ Datenschnitt / Subgruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
CheckMate 9ER (CA2099ER)								
Datenschnitt vom 10.09.2020								
Nachbeobachtungsdauer: 30 Tage								
Gesamtpopulation								
Karnofsky Performance Status								
100 - 90	254	77 (30,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	237	93 (39,2)	n. e. [11,73; n. e.]	0,0029	0,63 [0,47; 0,86]
< 90	66	28 (42,4)	n. e. [6,08; n. e.]	83	21 (25,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,1417	1,52 [0,86; 2,69]

[1]: Median und 95 % KI wurden mittels eines unstratifizierten Produkt-Limit-Schätzer-Überlebensmodell geschätzt.

[2]: Der P-Wert basiert auf einem unstratifizierten Log-Rank-Test

[3]: Die Hazard Ratio basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate) und war relativ zur Sunitinib-Gruppe mit < 1 zugunsten der Cabozantinib + Nivolumab-Gruppe.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht.

Tabelle 4-96: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für UE nach PT „Alaninaminotransferase erhöht“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie/ Datenschnitt / Subgruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
CheckMate 9ER (CA2099ER)								
Datenschnitt vom 10.09.2020								
Nachbeobachtungsdauer: 100 Tage								
Subpopulation D2								
Alterskategorie 1								
< 65 Jahre	148	46 (31,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	159	17 (10,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0002	2,74 [1,57; 4,80]
≥ 65 Jahre	98	27 (27,6)	n. e. [24,87; n. e.]	90	2 (2,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	<0,0001	12,36 [2,93; 52,06]

[1]: Median und 95 % KI wurden mittels eines unstratifizierten Produkt-Limit-Schätzer-Überlebensmodell geschätzt.

[2]: Der P-Wert basiert auf einem unstratifizierten Log-Rank-Test

[3]: Die Hazard Ratio basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate) und war relativ zur Sunitinib-Gruppe mit < 1 zugunsten der Cabozantinib + Nivolumab-Gruppe.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht.

Tabelle 4-97: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für UE nach PT „Aspartataminotransferase erhöht“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie/ Datenschnitt / Subgruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
CheckMate 9ER (CA2099ER)								
Datenschnitt vom 10.09.2020								
Nachbeobachtungsdauer: 30 Tage								
Gesamtpopulation								
Geschlecht								
Männlich	247	73 (29,6)	n. e. [26,64; n. e.]	227	21 (9,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	< 0,0001	2,95 [1,81; 4,80]
Weiblich	73	15 (20,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	93	17 (18,3)	n. e. [21,82; n. e.]	0,9047	0,96 [0,48; 1,92]
Subpopulation D2								
Geschlecht								
Männlich	191	55 (28,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	179	14 (7,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	< 0,0001	3,33 [1,85; 6,01]
Weiblich	55	11 (20,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	70	11 (15,7)	n. e. [20,27; n. e.]	0,9898	0,99 [0,43; 2,31]
Nachbeobachtungsdauer: 100 Tage								
Gesamtpopulation								
Geschlecht								
Männlich	247	73 (29,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	227	21 (9,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	< 0,0001	3,04 [1,87; 4,95]
Weiblich	73	16 (21,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	93	18 (19,4)	n. e. [21,82; n. e.]	0,9766	1,01 [0,51; 1,98]

Studie/ Datenschnitt / Subgruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
Subpopulation D2								
Geschlecht								
Männlich	191	55 (28,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	179	14 (7,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	< 0,0001	3,46 [1,92; 6,24]
Weiblich	55	12 (21,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	70	12 (17,1)	n. e. [20,27; n. e.]	0,8944	1,06 [0,47; 2,36]

[1]: Median und 95 % KI wurden mittels eines unstratifizierten Produkt-Limit-Schätzer-Überlebensmodell geschätzt.

[2]: Der P-Wert basiert auf einem unstratifizierten Log-Rank-Test

[3]: Die Hazard Ratio basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate) und war relativ zur Sunitinib-Gruppe mit < 1 zugunsten der Cabozantinib + Nivolumab-Gruppe.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht.

Tabelle 4-98: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für UE nach PT „Lipase erhöht“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie/ Datenschnitt / Subgruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
CheckMate 9ER (CA2099ER)								
Datenschnitt vom 10.09.2020								
Nachbeobachtungsdauer: 100 Tage								
Subpopulation D2								
Geographische Region								
USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa	118	12 (10,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	118	12 (10,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,7273	0,86 [0,39; 1,93]
Rest der Welt	128	32 (25,0)	n. e. [21,72; n. e.]	131	11 (8,4)	27,10 [n. e.; n. e.]	0,0095	2,42 [1,21; 4,81]

[1]: Median und 95 % KI wurden mittels eines unstratifizierten Produkt-Limit-Schätzer-Überlebensmodell geschätzt.

[2]: Der P-Wert basiert auf einem unstratifizierten Log-Rank-Test

[3]: Die Hazard Ratio basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate) und war relativ zur Sunitinib-Gruppe mit < 1 zugunsten der Cabozantinib + Nivolumab-Gruppe.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht.

Tabelle 4-99: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für UE nach PT „Neutrophilenzahl erniedrigt“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie/ Datenschnitt / Subgruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
CheckMate 9ER (CA2099ER)								
Datenschnitt vom 10.09.2020								
Nachbeobachtungsdauer: 30 Tage								
Gesamtpopulation								
Geschlecht								
Männlich	247	5 (2,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	227	20 (8,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0003	0,20 [0,07; 0,53]
Weiblich	73	8 (11,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	93	8 (8,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,8819	1,08 [0,40; 2,88]
Nachbeobachtungsdauer: 100 Tage								
Gesamtpopulation								
Geschlecht								
Männlich	247	5 (2,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	227	20 (8,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0005	0,20 [0,08; 0,55]
Weiblich	73	8 (11,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	93	8 (8,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,7900	1,14 [0,43; 3,06]

[1]: Median und 95 % KI wurden mittels eines unstratifizierten Produkt-Limit-Schätzer-Überlebensmodell geschätzt.

[2]: Der P-Wert basiert auf einem unstratifizierten Log-Rank-Test

[3]: Die Hazard Ratio basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate) und war relativ zur Sunitinib-Gruppe mit < 1 zugunsten der Cabozantinib + Nivolumab-Gruppe.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht.

Tabelle 4-100: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für UE nach PT „Gewicht erniedrigt“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie/ Datenschnitt / Subgruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
CheckMate 9ER (CA2099ER)								
Datenschnitt vom 10.09.2020								
Nachbeobachtungsdauer: 30 Tage								
Gesamtpopulation								
Hämoglobin								
< LLN	151	13 (8,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	140	9 (6,4)	n. e. [23,72; n. e.]	0,8866	0,94 [0,40; 2,22]
≥ LLN	167	24 (14,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	180	3 (1,7)	n. e. [28,75; n. e.]	0,0001	7,55 [2,27; 25,11]
Nicht berichtet	2	0 (0,0)	Nicht berechnet	0	0 (0,0)	Nicht berechnet	–	Nicht berechnet
IMDC-Risikoprofil zu Studienbeginn (CRF)								
0	74	12 (16,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	72	3 (4,2)	28,75 [n. e.; n. e.]	0,0298	3,70 [1,04; 13,12]
1 - 2	186	24 (12,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	182	5 (2,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0026	3,95 [1,50; 10,36]
3 - 6	60	1 (1,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	66	4 (6,1)	23,72 [n. e.; n. e.]	0,0227	0,10 [0,01; 1,01]
IMDC-Risikoprofil zu Studienbeginn (IRT)								
0	74	13 (17,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	71	3 (4,2)	28,75 [n. e.; n. e.]	0,0188	4,02 [1,14; 14,12]
1 - 2	185	23 (12,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	183	5 (2,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0039	3,78 [1,43; 9,96]

Studie/ Datenschnitt / Subgruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
3 - 6	61	1 (1,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	66	4 (6,1)	23,72 [n. e.; n. e.]	0,0214	0,10 [0,01; 0,99]
Nachbeobachtungsdauer: 100 Tage								
Gesamtpopulation								
Hämoglobin								
< LLN	151	13 (8,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	140	9 (6,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,9254	1,04 [0,44; 2,46]
≥ LLN	167	25 (15,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	180	3 (1,7)	n. e. [28,75; n. e.]	< 0,0001	8,37 [2,52; 27,75]
Nicht berichtet	2	0 (0,0)	Nicht berechnet	0	0 (0,0)	Nicht berechnet	–	Nicht berechnet
IMDC-Risikoprofil zu Studienbeginn (CRF)								
0	74	12 (16,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	72	3 (4,2)	28,75 [n. e.; n. e.]	0,0250	3,84 [1,08; 13,60]
1 - 2	186	25 (13,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	182	5 (2,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0011	4,36 [1,66; 11,39]
3 - 6	60	1 (1,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	66	4 (6,1)	23,72 [n. e.; n. e.]	0,0434	0,11 [0,01; 1,23]
IMDC-Risikoprofil zu Studienbeginn (IRT)								
0	74	13 (17,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	71	3 (4,2)	28,75 [n. e.; n. e.]	0,0158	4,15 [1,18; 14,58]
1 - 2	185	24 (13,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	183	5 (2,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0016	4,19 [1,60; 10,99]
3 - 6	61	1 (1,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	66	4 (6,1)	23,72 [n. e.; n. e.]	0,0414	0,11 [0,01; 1,21]

Studie/ Datenschnitt / Subgruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
[1]: Median und 95 % KI wurden mittels eines unstratifizierten Produkt-Limit-Schätzer-Überlebensmodell geschätzt.								
[2]: Der P-Wert basiert auf einem unstratifizierten Log-Rank-Test								
[3]: Die Hazard Ratio basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate) und war relativ zur Sunitinib-Gruppe mit < 1 zugunsten der Cabozantinib + Nivolumab-Gruppe.								
Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht.								

Tabelle 4-101: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für UE nach PT „Appetit vermindert“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie/ Datenschnitt / Subgruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
CheckMate 9ER (CA2099ER)								
Datenschnitt vom 10.09.2020								
Nachbeobachtungsdauer: 30 Tage								
Subpopulation D1								
Alterskategorie 1								
< 65 Jahre	41	18 (43,9)	n. e. [9,69; n. e.]	47	6 (12,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0044	3,52 [1,40; 8,88]
≥ 65 Jahre	33	15 (45,5)	n. e. [6,54; n. e.]	24	9 (37,5)	n. e. [4,27; n. e.]	0,9707	0,98 [0,43; 2,25]
Alterskategorie 2								
< 65 Jahre	41	18 (43,9)	n. e. [9,69; n. e.]	47	6 (12,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0044	3,52 [1,40; 8,88]

Studie/ Datenschnitt / Subgruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
≥ 65 - < 75 Jahre	25	11 (44,0)	n. e. [8,28; n. e.]	18	9 (50,0)	7,13 [0,49; n. e.]	0,3613	0,66 [0,27; 1,60]
≥ 75 Jahre	8	4 (50,0)	n. e. [0,49; n. e.]	6	0 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0785	>99,99 [<0,01; NE]
Nachbeobachtungsdauer: 100 Tage								
Subpopulation D1								
Alterskategorie 2								
< 65 Jahre	41	18 (43,9)	n. e. [9,69; n. e.]	47	6 (12,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0035	3,62 [1,44; 9,12]
≥ 65 - < 75 Jahre	25	11 (44,0)	n. e. [8,28; n. e.]	18	9 (50,0)	7,13 [0,49; n. e.]	0,4016	0,68 [0,28; 1,66]
≥ 75 Jahre	8	4 (50,0)	n. e. [0,49; n. e.]	6	0 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0579	>99,99 [<0,01; NE]

[1]: Median und 95 % KI wurden mittels eines unstratifizierten Produkt-Limit-Schätzer-Überlebensmodell geschätzt.

[2]: Der P-Wert basiert auf einem unstratifizierten Log-Rank-Test

[3]: Die Hazard Ratio basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate) und war relativ zur Sunitinib-Gruppe mit < 1 zugunsten der Cabozantinib + Nivolumab-Gruppe.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht.

Tabelle 4-102: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für UE nach PT „Arthralgie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie/ Daten-schnitt / Subgruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
CheckMate 9ER (CA2099ER)								
Datenschnitt vom 10.09.2020								
Nachbeobachtungsdauer: 30 Tage								
Gesamtpopulation								
Geschlecht								
Männlich	247	50 (20,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	227	17 (7,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0028	2,27 [1,31; 3,94]
Weiblich	73	12 (16,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	93	14 (15,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,7496	0,88 [0,41; 1,92]
Nachbeobachtungsdauer: 100 Tage								
Gesamtpopulation								
Geschlecht								
Männlich	247	50 (20,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	227	17 (7,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0013	2,41 [1,39; 4,18]
Weiblich	73	13 (17,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	93	14 (15,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,9931	1,00 [0,47; 2,14]

[1]: Median und 95 % KI wurden mittels eines unstratifizierten Produkt-Limit-Schätzer-Überlebensmodell geschätzt.

[2]: Der P-Wert basiert auf einem unstratifizierten Log-Rank-Test

[3]: Die Hazard Ratio basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate) und war relativ zur Sunitinib-Gruppe mit < 1 zugunsten der Cabozantinib + Nivolumab-Gruppe.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht.

Tabelle 4-103: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für UE nach PT „Pruritus“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie/ Daten-schnitt / Subgruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
CheckMate 9ER (CA2099ER)								
Datenschnitt vom 10.09.2020								
Nachbeobachtungsdauer: 100 Tage								
Gesamtpopulation								
Sarkomatoide Merkmale								
Ja	34	3 (8,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	41	3 (7,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,2723	0,30 [0,03; 2,92]
Nein	277	62 (22,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	274	11 (4,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	< 0,0001	5,30 [2,79; 10,07]
Nicht berichtet	9	1 (11,1)	n. e. [0,07; n. e.]	5	1 (20,0)	n. e. [3,32; n. e.]	0,6452	0,53 [0,03; 8,43]
Nicht berichtet	9	2 (22,2)	n. e. [0,07; n. e.]	5	1 (20,0)	n. e. [3,32; n. e.]	0,8660	1,23 [0,11; 13,58]
Subpopulation D2								
Alterskategorie 1								
< 65 Jahre	148	20 (13,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	159	9 (5,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0991	1,93 [0,87; 4,29]
≥ 65 Jahre	98	26 (26,5)	n. e. [22,74; n. e.]	90	3 (3,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	< 0,0001	7,77 [2,35; 25,71]

Studie/ Daten-schnitt / Subgruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
[1]: Median und 95 % KI wurden mittels eines unstratifizierten Produkt-Limit-Schätzer-Überlebensmodell geschätzt.								
[2]: Der P-Wert basiert auf einem unstratifizierten Log-Rank-Test								
[3]: Die Hazard Ratio basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate) und war relativ zur Sunitinib-Gruppe mit < 1 zugunsten der Cabozantinib + Nivolumab-Gruppe.								
Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht.								

In die Bewertung wurde nur die Studie CheckMate 9ER eingeschlossen. Daher wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

In der Studie waren vorwiegend weiße Patienten eingeschlossen und der Anteil der Patienten mit günstigem Risiko nach IMDC war auf etwa 25 % beschränkt, um die typische Häufigkeit dieser Gruppe bei metastasiertem RCC abzubilden. Damit stimmt die Studienpopulation mit der Patientenpopulation im klinischen Versorgungsalltag überein, wodurch eine Übertragbarkeit der Ergebnisse aus der Studie CheckMate 9ER auf den deutschen Versorgungskontext gegeben ist.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nr.	Beschreibung	Referenz
1	Studienbericht der Studie CheckMate 9ER	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA 2020
2	Publikationen zur Studie CheckMate 9ER	Choueiri et al. 2020; Choueiri et al. 2021
3	Studienregistereinträge zur Studie CheckMate 9ER	ClinicalTrials.gov 2021; EU Clinical Trials Register 0000a; WHO ICTRP 2021a, 2021c

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

4.3.2.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-104: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für einen indirekten Vergleich

Studie	Zulassungs-studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abge-schlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
CheckMate 9ER (CA2099ER) (NCT03141177)	ja	ja	laufend	ca. 7 Jahre Beginn (erste Patientenvisite): 22.08.2017	Nivolumab in Kombi-nation mit Cabozanti-nib, Sunitinib

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-1 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Informationsstand bezieht sich auf den 06. März 2021.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-1 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-105: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für einen indirekten Vergleich

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend	

4.3.2.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

Die bibliografische Literaturrecherche nach dem zu bewertenden Arzneimittel Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab wurde wie in Abschnitt 4.2.3.2 beschrieben in den Datenbanken MEDLINE, Embase und EBM Reviews – Cochrane Central Register of Controlled Trials mithilfe der Plattform Ovid durchgeführt. Die Suchstrategien sind in Anhang 4-A dargestellt.

Die Suchen in den Datenbanken fanden am 01. März 2021 statt.

Die Suchergebnisse wurden von zwei Personen unabhängig voneinander anhand der in Abschnitt 4.2.2, in Tabelle 4-G und Tabelle 4-H prädefinierten Ein- und Ausschlusskriterien hinsichtlich ihrer Relevanz selektiert. Publikationen, die beide Personen als potenziell relevant erachteten, wurden anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Publikationen, die nur eine Person als potenziell relevant einstufte, wurden von einer unabhängigen dritten Person nochmals gesichtet und anschließend nach Klärung der Inkonsistenz entweder ausgeschlossen oder eingeschlossen.

Die Suche nach Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab im Anwendungsgebiet ergab eine Trefferzahl von insgesamt 632 Publikationen. Nach Ausschluss der Duplikate (n=173) wurden die verbleibenden 459 Publikationen gemäß den Ein- und Ausschlusskriterien selektiert. Für die Fragestellungen D1 und D2 wurden basierend auf den Informationen aus Titel und Abstract 458 Publikationen als nicht relevant eingestuft und aus der weiteren Betrachtung ausgeschlossen. Für die verbleibende n=1 Publikation wurde im Anschluss der Volltext hinsichtlich der Ein- und Ausschlusskriterien überprüft. Im Ergebnis entsprach für beide Fragestellungen eine Publikation den gesetzten Anforderungen. Es wurde keine im Volltext gesichtete Publikation ausgeschlossen (0). Die bibliografische Literaturrecherche nach RCT ergab für beide Fragestellungen eine relevante Publikation, die sich auf die klinische Studie CheckMate 9ER bezieht (Choueiri et al. 2020). Die CheckMate 9ER-Studie ist eine vergleichende Studie von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab gegenüber Sunitinib im vorliegenden Anwendungsgebiet, die die prädefinierten Einschlusskriterien für beide Fragestellungen erfüllt (siehe Abbildung 237 und Abbildung 238).

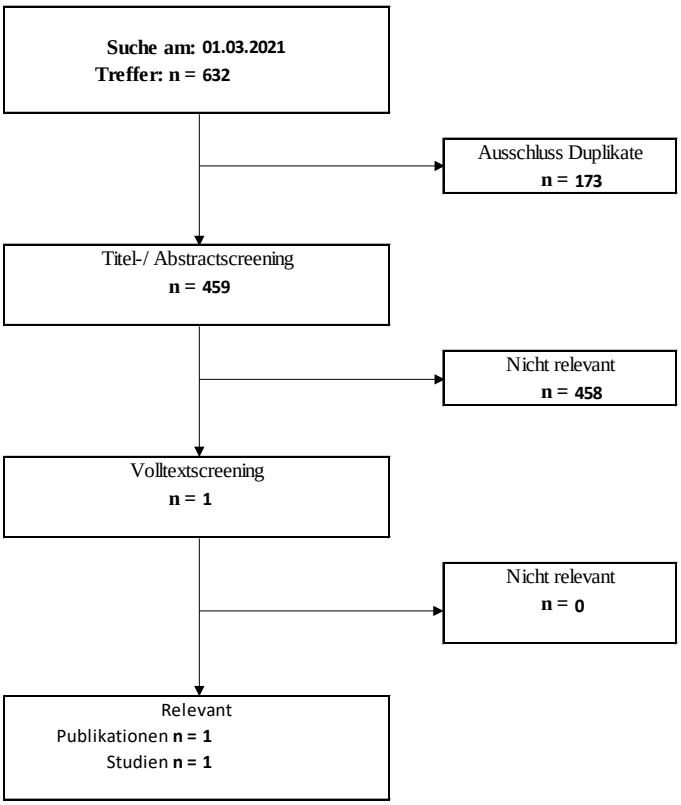


Abbildung 237: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für einen indirekten Vergleich in der Fragestellung D1

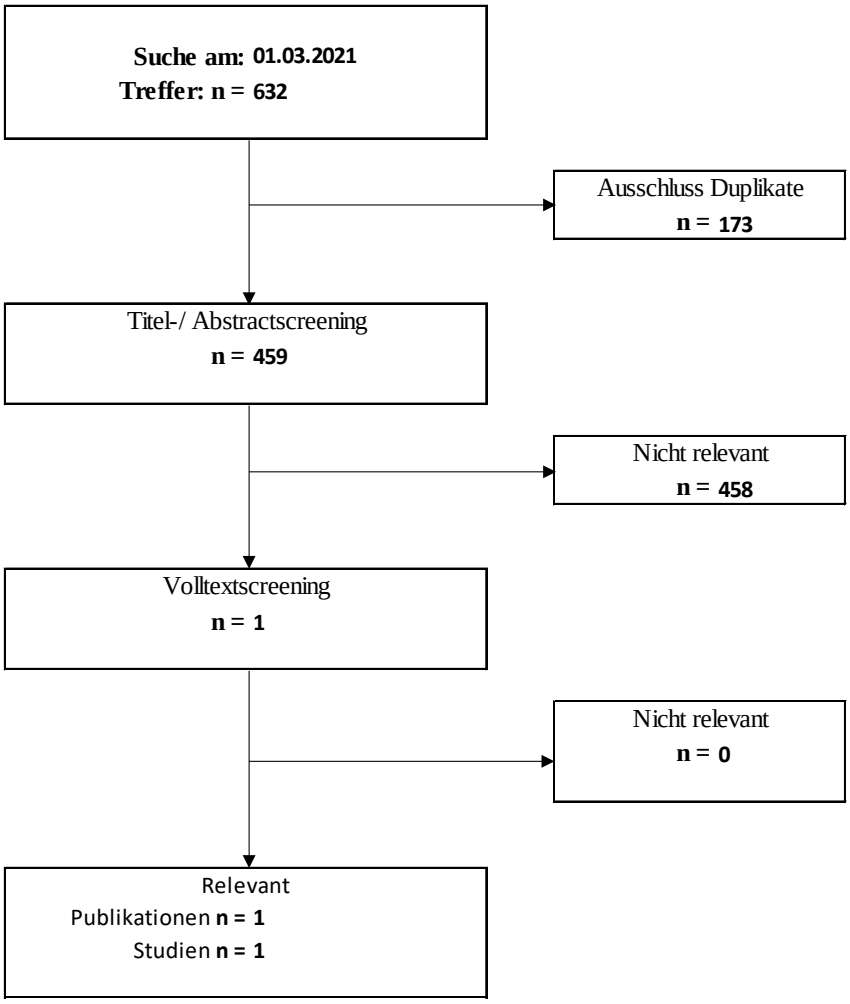


Abbildung 238: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für einen indirekten Vergleich in der Fragestellung D2

Die Suche nach Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib im Anwendungsgebiet ergab eine Trefferzahl von insgesamt 687 Publikationen. Nach Ausschluss der Duplikate (n=133) wurden die verbleibenden 554 Publikationen gemäß den Ein- und Ausschlusskriterien selektiert. Für die Fragestellungen D1 und D2 wurden basierend auf den Informationen aus Titel und Abstract 551 Publikationen als nicht relevant eingestuft und aus der weiteren Betrachtung ausgeschlossen. Für die verbleibende n=3 Publikationen wurde im Anschluss der Volltext hinsichtlich der Ein- und Ausschlusskriterien überprüft. Im Ergebnis entsprachen für beide Fragestellungen drei Publikationen den gesetzten Anforderungen. Es wurden keine im Volltext gesichteten Publikationen ausgeschlossen (0). Die bibliografische Literaturrecherche nach RCT ergab für beide Fragestellungen drei relevante Publikationen, die sich auf die klinische Studie Keynote-426 beziehen (Anonymus 2020; Powles et al. 2020; Rini et al. 2019). Die Keynote-426-Studie ist eine vergleichende Studie von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegenüber

Sunitinib im vorliegenden Anwendungsgebiet, die die prädefinierten Einschlusskriterien für beide Fragestellungen erfüllt (siehe Abbildung 239 und Abbildung 240).

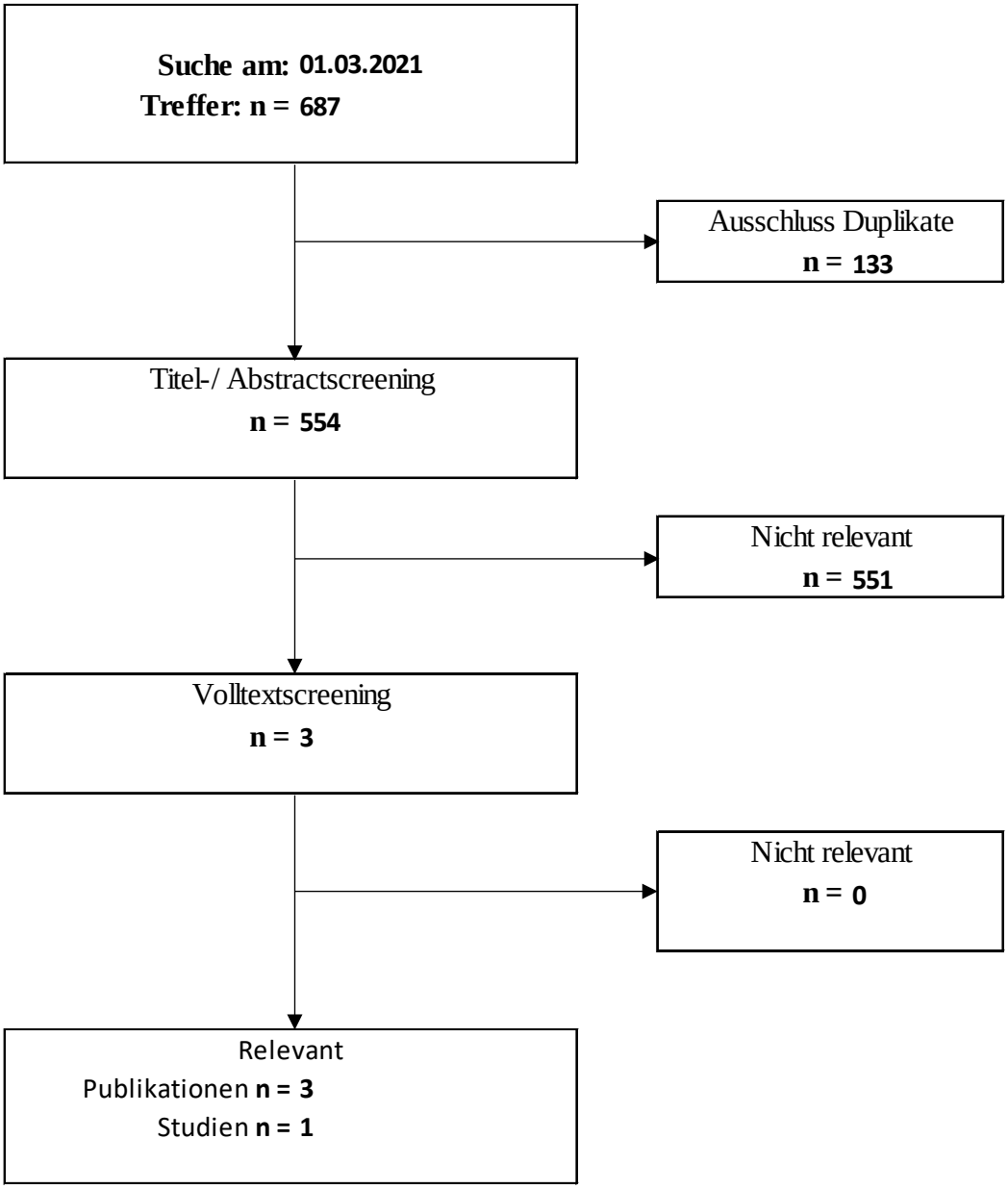


Abbildung 239: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib für einen indirekten Vergleich in der Fragestellung D1

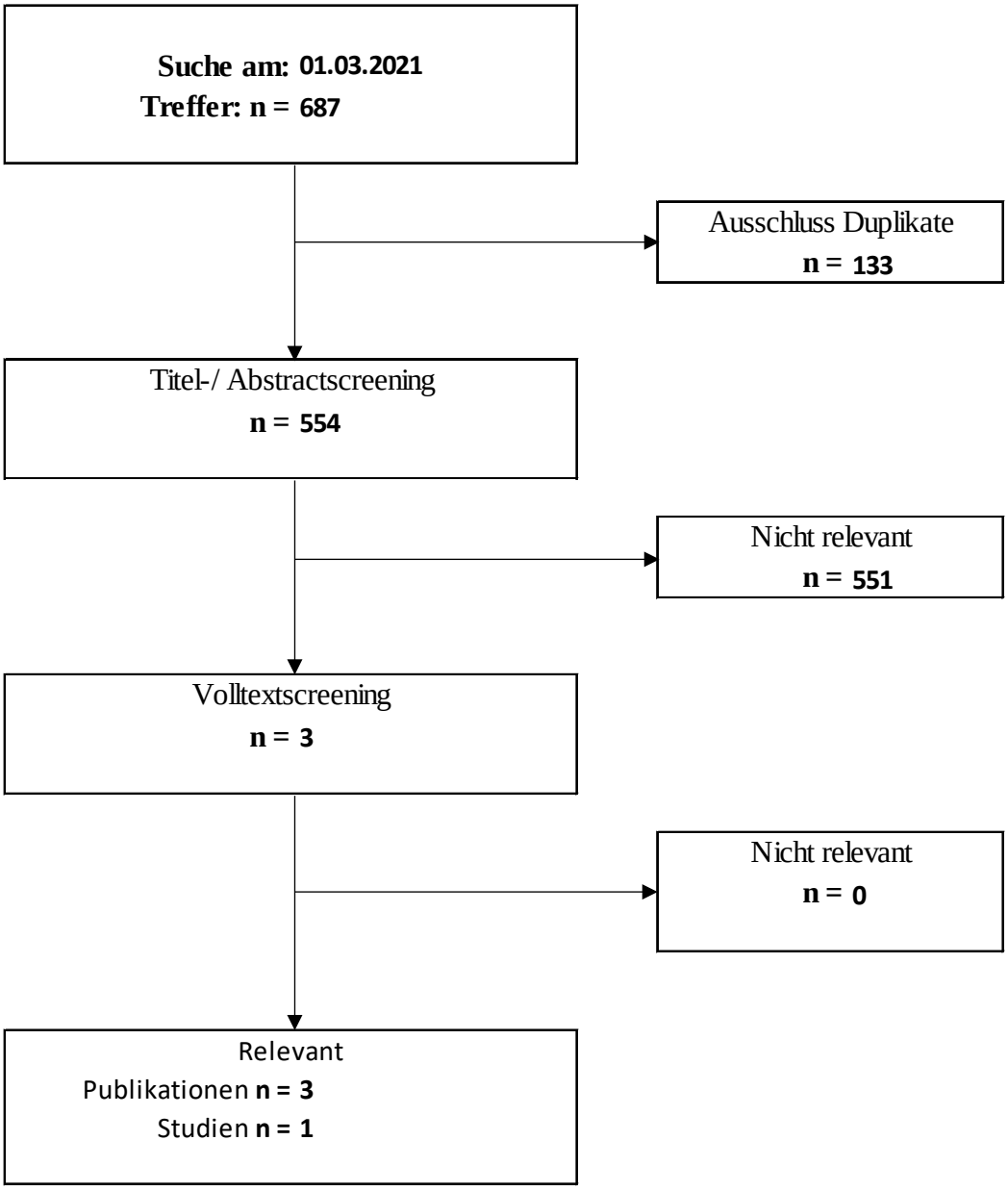


Abbildung 240: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib für einen indirekten Vergleich in der Fragestellung D2

4.3.2.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-104) und ob die Studie auch

durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz" bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-106: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT für einen indirekten Vergleich

Studie	**Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**
CheckMate 9ER (CA2099ER)	ClinicalTrials.gov: NCT03141177 (ClinicalTrials.gov 2021) EU-Clinical Trials Register: 2017-000759-20 (EU Clinical Trials Register 0000a) WHO-ICTRP: NCT03141177 (WHO ICTRP 2021c) JPRN-JapicCTI-184076 (WHO ICTRP 2021a)	ja	ja	laufend
Keynote-426	ClinicalTrials.gov: NCT02853331 (ClinicalTrials.gov 2020) EU-Clinical Trials Register: 2016-000588-17 (EU Clinical Trials Register 0000b) WHO-ICTRP: 2016-000588-17 (WHO ICTRP 2020a) NCT02853331 (WHO ICTRP 2020b) DRKS00011432 (WHO ICTRP 2021b)	nein	ja	laufend

a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-106 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Informationsstand der Registersuche in den Studienregistern Clinicaltrials.gov, EU-CTR und WHO-ICTRP bezieht sich auf den 01. März 2021. Die Studienregistersuche nach RCT für einen indirekten Vergleich mit dem zu bewertenden Arzneimittel ergab für die Fragestellung D1 und D2 je eine relevante Studie, die auch in der bibliografischen Literaturrecherche identifiziert wurde. Die CheckMate 9ER-Studie wurde in den drei Registern (Clinicaltrials.gov, EU-CTR, WHO-ICTRP) in insgesamt vier Registereinträgen identifiziert. In den Studienergebnisdatenbanken Clinical Data Suchportal der EMA und dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) konnten keine Einträge zur Studie CheckMate 9ER identifiziert werden. Die Studienregistersuche nach RCT für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie ergab für die Fragestellung D1 und D2 je eine relevante Studie, die auch in der bibliografischen Literaturrecherche identifiziert wurde. Die Keynote-426-Studie wurde in den drei Registern (Clinicaltrials.gov, EU-CTR, WHO-ICTRP) in insgesamt fünf Registereinträgen identifiziert. Während in der Studienergebnisdatenbank Clinical Data Suchportal der EMA kein Eintrag zur Studie Keynote-426 identifiziert werden konnte, wurde im Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) ein gekürzter Studienbericht zur Studie Keynote-426 identifiziert (Merck Sharp & Dohme Corp., a Subsidiary of Merck & Co., Inc., NJ, USA 0000).

4.3.2.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-104*) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

[Anmerkung: „Relevanz" bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-107: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Relevante Quellen**[a]	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)**
CheckMate 9ER	Nicht zutreffend	Ja	Ja	Ja
Keynote-426	Dossier, Modul 4 (Vorgangsnummer 2019-12-01-D-502) (MSD 2019) IQWiG Nutzenbewertung (A19-99) (IQWiG 2020b) G-BA Beschluss (G-BA 2020a) Tragende Gründe zum G-BA Beschluss (G-BA 2020c)	Nein	Ja	Ja
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-107 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Status der Information in Tabelle 4-107 ist der 09.03.2021.

4.3.2.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT für den indirekten Vergleich

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-108: Studienpool – RCT für den indirekten Vergleich

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	Gesponserte Studie[b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Registereinträge[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen[d] (ja/nein [Zitat])
aktivkontrolliert						
Fragestellung D1						
CheckMate 9ER (CA2099ER)	ja	ja	nein	ja (Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA 2020)	ja (ClinicalTrials.gov 2021; EU Clinical Trials Register 0000a; WHO ICTRP 2021a, 2021c)	ja (Choueiri et al. 2020; Choueiri et al. 2021)
Keynote-426	nein	nein	ja	nein	ja (ClinicalTrials.gov 2020; EU Clinical Trials Register 0000b; WHO ICTRP 2020a, 2020b, 2021b)	ja (Anonymus 2020; G-BA 2020a, 2020c; IQWiG 2020b; MSD 2019; Powles et al. 2020; Rini et al. 2019)
Fragestellung D2						
CheckMate 9ER (CA2099ER)	ja	ja	nein	ja (Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA 2020)	ja (ClinicalTrials.gov 2021; EU Clinical Trials Register 0000a; WHO ICTRP 2021a, 2021c)	ja (Choueiri et al. 2020; Choueiri et al. 2021)
Keynote-426	nein	nein	ja	nein	ja (ClinicalTrials.gov 2020; EU Clinical Trials Register	ja (Anonymus 2020; G-BA 2020a, 2020c; IQWiG 2020b; MSD 2019; Powles et al.

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	Gesponserte Studie[b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Registereinträge[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen[d] (ja/nein [Zitat])
					0000b; WHO ICTRP 2020a, 2020b, 2021b)	2020; Rini et al. 2019)

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

4.3.2.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Tabelle 4-109: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien für den indirekten Vergleich

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
CheckMate 9ER (CA2099ER)	RCT, Phase 3, offen, parallel, multizentrisch, aktivkontrolliert, 1:1 Randomisierung	Erwachsene Patienten (ab 18 Jahre) mit zuvor unbehandeltem fortgeschrittenem oder metastasiertem Nierenzellkarzinom (mRCC).	Cabozantinib + Nivolumab (n = 323), Sunitinib (n = 328)	Screening-Phase: Vor der Randomisierung durch das Interactive Response Technology (IRT)-System erfolgte die Bestimmung der PD L1-Tumorexpression durch immunhistochemische Tests durch das Zentrallabor (klassifiziert als PD L1-Expression ≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt). Behandlungsphase: Die Behandlung sollte innerhalb von 3 Tagen (72 Stunden) nach der Randomisierung beginnen. Patienten erhalten unverblindet gemäß Randomisierung entweder Cabozantinib + Nivolumab (Arm A) oder Sunitinib (Arm C). Die Behandlung im Arm A wird bis zum Fortschreiten der Krankheit oder bis zu einer unerträglichen Toxizität oder bis zum Widerruf der Einwilligung fortgesetzt. Die Behandlung mit Nivolumab	Seit 08/2017 Die Studie wurde an 125 Studienzentren in 18 Ländern durchgeführt: Argentinien, Australien, Brasilien, Chile, Deutschland, Griechenland, Israel, Italien, Japan, Mexiko, Polen, Rumänien, Russland, Spanien, Tschechische Republik, Türkei, Vereinigtes Königreich, Vereinigte Staaten von Amerika	Primärer Endpunkt: Progressionsfreies Überleben (PFS), bewertet durch ein verblindetes, unabhängiges zentrales Review (BICR) anhand der RECIST-Kriterien (Version 1.1) Patientenrelevante sekundäre Endpunkte: Gesamtüberleben (OS) Gesamtansprechrate (ORR), bewertet durch BICR nach RECIST-Kriterien (Version 1.1) Unerwünschte Ereignisse Weitere Endpunkte: Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels patientenberichteter Fragebögen

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppel-blind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
				ist auf maximal 2 Jahren ab der ersten Dosis begrenzt. Die Behandlung im Arm C wird bis zum Fortschreiten der Krankheit oder bis zu einer unerträglichen Toxizität fortgesetzt. Während der Behandlung erfolgen regelmäßige Tumor- und Sicherheitsbeurteilungen. Die erste Tumorbeurteilung nach Studienbeginn erfolgt 12 Wochen (± 7 Tage) nach Randomisierung, danach alle 6 Wochen (± 7 Tage) bis Woche 60, dann alle 12 Wochen (± 14 Tage) bis zur radiologischen Progression, beurteilt durch den Prüfarzt und bestätigt durch das BICR. <u>Nachbeobachtungsphase:</u> Patienten werden mindestens 100 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung beobachtet. Unerwünschte Ereignisse werden so lange nachverfolgt, bis die Toxizität abklingt, zum Ausgangswert zurückkehrt oder		

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
				als irreversibel betrachtet wird. Datenschnitte: 30.03.2020 (finaler Datenschnitt für PFS) 10.09.2020 (zweite Zwischenauswertung für OS)		
Keynote-426	RCT, Phase 3, offen, parallel, multizentrisch, aktivkontrolliert, 1:1 Randomisierung	Erwachsene Patienten mit zuvor unbehandeltem fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom	Pembrolizumab + Axitinib (n = 432), Sunitinib (n = 429)	Screening-Phase: ≤ 28 Tage vor Beginn der Therapie Behandlungsphase: Patienten erhalten unverblindet gemäß Randomisierung entweder Pembrolizumab + Axitinib oder Sunitinib. Die Studienbehandlungen werden so lange fortgesetzt, bis ein Fortschreiten der Erkrankung durch das BICR verifiziert oder durch den Prüfarzt bestätigt wird, inakzeptable unerwünschte Ereignisse oder interkurrente Erkrankungen die weitere Verabreichung der Behandlung verhindern, der Tod	Seit 09/2016 Die Studie wurde an 129 Studienzentren in 16 Ländern durchgeführt: Brasilien, Deutschland, Frankreich, Irland, Japan, Kanada, Polen, Russland, Spanien, Südkorea, Taiwan, Tschechische Republik, Ukraine, Ungarn, Großbritannien und USA	Primärer Endpunkt: Progressionsfreies Überleben (PFS), bewertet durch ein verblindetes, unabhängiges zentrales Review (BICR) anhand der RECIST-Kriterien (Version 1.1) Gesamtüberleben (OS) Patientenrelevante sekundäre Endpunkte: Gesamtansprechrate (ORR), bewertet durch BICR nach RECIST-Kriterien (Version 1.1) Unerwünschte Ereignisse Weitere Endpunkte:

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppel-blind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
				eintritt oder die Einwilligung zurückgezogen wird. Nachbeobachtungsphase: Nach Absetzen der Studien-behandlung werden uner-wünschte Ereignisse für 30 Tage ab der letzten Dosis nachbeobachtet. Schwer-wiegende unerwünschte Ereignisse werden für 90 Tage oder 30 Tage, wenn der Patienten eine neue Krebs-therapie beginnt (je nach-dem, was früher eintritt), nachbeobachtet. Datenschnitte: 24.08.2018 02.01.2019 06.01.2020		Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels patientenberichteter Fragebögen
Abkürzungen: BICR: Blinded independent central review, BOR: Best overall response, CR: Complete response, DoR: Duration of objective response, IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium, IRT: Interactive Response Technology, ORR: Objective response rate, OS: Overall survival, PD-L1: Programmed Cell Death-ligand1, PFS: Progression free survival, PR: Partial response, RCC: Renal cell carcinoma, RCT: Randomized Controlled Trial, RECIST: Response evaluation criteria in solid tumors, TTR: Time to response.						

Tabelle 4-110: Charakterisierung der Interventionen für den indirekten Vergleich

Studie	**Prüfintervention**	**Kontrollgruppe**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika*** ***z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
CheckMate 9ER (CA2099ER)	Cabozantinib, oral 40 mg einmal täglich + Nivolumab, i.v. 240 mg alle 2 Wochen	Sunitinib, oral 50 mg in 6-wöchigen Zyklen (einmal täglich für 4 Wochen, gefolgt von 2 Wochen Pause, pro Zyklus)	Probanden erhielten Nivolumab als ca. 30-minütige Infusion an Tag 1 jedes 2-wöchigen Behandlungszyklus. Cabozantinib wurde täglich auf nüchternen Magen, vorzugsweise zur Schlafenszeit, eingenommen. Sunitinib wurde oral eingenommen, ohne Rücksicht auf Mahlzeiten. <u>Dosisverschiebungen:</u> Dosisverschiebungen zur Behandlung von UEs waren während der Behandlung mit Nivolumab, Cabozantinib oder Sunitinib jederzeit erlaubt. Die Dosierung von Nivolumab konnte ohne Verzögerung der Cabozantinib-Dosierung verschoben werden, wenn die Toxizität nur mit Nivolumab in Verbindung gebracht wurde und umgekehrt. Generell sollten alle UEs im Zusammenhang mit den Studienmedikamenten möglichst bei den ersten Anzeichen von Toxizität mit unterstützender Behandlung behandelt werden. <u>Dosisreduktionen:</u> Dosisreduktionen zur Behandlung von UEs waren für Cabozantinib und Sunitinib erlaubt, aber nicht für Nivolumab. <u>Dosisreduktionen für Cabozantinib:</u> Zwei Stufen der Dosisreduktion waren für Cabozantinib erlaubt: 20 mg täglich und 20 mg jeden zweiten Tag. Nachdem sich die Toxizität, die eine Dosisverzögerung erforderte, gebessert hatte und die Kriterien für eine Wiederaufnahme der Dosierung erfüllt waren, konnte die Cabozantinib-Dosis in einer reduzierten Dosierungsstufe wieder aufgenommen werden. Wenn mehr als 2 Dosisreduktionen notwendig waren (d. h. eine Reduktion auf weniger als 20 mg jeden zweiten Tag), sollte Cabozantinib dauerhaft abgesetzt werden. <u>Dosisreduktionen für Sunitinib:</u> Die Dosisreduktion erfolgte in 12,5 mg-Schritten (von 50 mg auf z. B. 37,5 mg oder 25 mg). Es waren nicht mehr als 2 Dosisreduktionen erlaubt. Wenn mehr als 2 Stufen der Dosisreduktion notwendig waren (d.h. Reduktion auf weniger als 25 mg täglich), sollte der Teilnehmer dauerhaft abgesetzt werden.

Studie	**Prüfintervention**	**Kontrollgruppe**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika*** ***z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
Keynote-426	Pembrolizumab, i.v. 200 mg alle 3 Wochen + Axitinib, oral 5 mg zweimal täglich	Sunitinib, oral 50 mg in 6-wöchigen Zyklen (einmal täglich für 4 Wochen, gefolgt von 2 Wochen Pause, pro Zyklus)	Begleitmedikationen waren erlaubt, wenn diese nicht in den Ausschlusskriterien ausdrücklich verboten sind.
Abkürzungen: UE: unerwünschtes Ereignis.			

Tabelle 4-111: Charakterisierung der Studienpopulationen für den indirekten Vergleich

Studie / Merkmal	**Gesamtpopulation**		**Population D1 (IMDC-Risikoprofil 0)**		**Population D2 (IMDC-Risikoprofil 1 – 6)**	
	Prüfintervention	**Kontrollgruppe**	**Prüfintervention**	**Kontrollgruppe**	**Prüfintervention**	**Kontrollgruppe**
CheckMate 9ER						
	Cabozantinib + Nivolumab (N = 323)	**Sunitinib (N =328)**	**Cabozantinib + Nivolumab (N = 74)**	**Sunitinib (N = 72)**	**Cabozantinib + Nivolumab (N = 249)**	**Sunitinib (N = 256)**
Alter (in Jahren):						
Mittelwert (Standardabweichung, SD)	61,4 (10,2)	60,4 (10,6)	62,6 (9,5)	60,2 (9,5)	61,1 (10,4)	60,4 (10,9)
Median (Minimum-Maximum)	62 (29 – 90)	61 (28 – 86)	62 (37 – 85)	61 (41 – 80)	62 (29 – 90)	61 (28 – 86)
Alter nach Kategorie (n (%))						
< 65 Jahre	191 (59,1)	210 (64,0)	41 (55,4)	48 (66,7)	150 (60,2)	162 (63,3)
≥ 65 Jahre	132 (40,9)	118 (36,0)	33 (44,6)	24 (33,3)	99 (39,8)	94 (36,7)
≥ 65 bis < 75 Jahre	103 (31,9)	85 (25,9)	25 (33,8)	18 (25,0)	78 (31,3)	67 (26,2)
≥ 75 Jahre	29 (9,0)	33 (10,1)	8 (10,8%)	6 (8,3)	21 (8,4)	27 (10,5)
≥ 75 bis < 85 Jahre	27 (8,4)	29 (8,8)	7 (9,5)	6 (8,3)	20 (8,0)	23 (9,0)
≥ 85 Jahre	2 (0,6)	4 (1,2)	1 (1,4)	0	1 (0,4)	4 (1,6)
Geographische Region (IRT) (n (%))						
Vereinigte Staaten / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa	158 (48,9)	161 (49,1)	39 (52,7)	37 (51,4)	119 (47,8)	124 (48,4)
Rest der Welt	165 (51,1)	167 (50,9)	35 (47,3)	35 (48,6)	130 (52,2)	132 (51,6)
Ethnische Zugehörigkeit (n (%))						
Weiß	267 (82,7)	266 (81,1)	65 (87,8)	61 (84,7)	202 (81,1)	205 (80,1)
Schwarz oder afro-amerikanisch	1 (0,3)	4 (1,2)	1 (1,4)	1 (1,4)	0	3 (1,2)
Asiatisch	26 (8,0)	25 (7,6)	6 (8,1)	4 (5,6)	20 (8,0)	21 (8,2)
Amerikanische Indianer oder Ureinwohner Alaskas	3 (0,9)	2 (0,6)	1 (1,4)	1 (1,4)	2 (0,8)	1 (0,4)
Andere	26 (8,0)	30 (9,1)	1 (1,4)	5 (6,9)	25 (10,0)	25 (9,8)
nicht erfasst	0	1 (0,3)	0	0	0	1 (0,4)

Studie / Merkmal	**Gesamtpopulation**		**Population D1 (IMDC-Risikoprofil 0)**		**Population D2 (IMDC-Risikoprofil 1 – 6)**	
	Prüfintervention	**Kontrollgruppe**	**Prüfintervention**	**Kontrollgruppe**	**Prüfintervention**	**Kontrollgruppe**
Geschlecht (n (%))						
Weiblich	74 (22,9)	96 (29,3)	18 (24,3)	23 (31,9)	56 (22,5)	73 (28,5)
Männlich	249 (77,1)	232 (70,7)	56 (75,7)	49 (68,1)	193 (77,5)	183 (71,5)
Karnofsky Performance Status (KPS) (n (%))						
70	14 (4,3)	18 (5,5)	0	1 (1,4)	14 (5,6)	17 (6,6)
80	52 (16,1)	67 (20,4)	7 (9,5)	12 (16,7)	45 (18,1)	55 (21,5)
90	110 (34,1)	112 (34,1)	24 (32,4)	20 (27,8)	86 (34,5)	92 (35,9)
100	147 (45,5)	129 (39,3)	43 (58,1)	38 (52,8)	104 (41,8)	91 (35,5)
nicht erfasst	0	2 (0,6)	0	1 (1,4)	0	1 (0,4)
IMDC-Risikoprofil zu Studienbeginn (IRT)) (n (%))						
0	74 (22,9)	72 (22,0)	74 (100,0)	72 (100,0)	0	0
1-2	188 (58,2)	188 (57,3)	0	0	188 (75,5)	188 (73,4)
3-6	61 (18,9)	68 (20,7)	0	0	61 (24,5)	68 (26,6)
IMDC-Risikoprofil zu Studienbeginn (CRF)) (n (%))						
0	74 (22,9)	73 (22,3)	72 (97,3)	70 (97,2)	2 (0,8)	3 (1,2)
1-2	189 (58,5)	186 (56,7)	2 (2,7)	2 (2,8%)	187 (75,1)	184 (71,9)
3-6	60 (18,6)	68 (20,7)	0	0	60 (24,1)	68 (26,6)
nicht erfasst	0	1 (0,3)	0	0	0	1 (0,4)
Vorausgegangene Nephrektomie (n (%))						
ja	222 (68,7)	233 (71,0)	63 (85,1)	59 (81,9)	159 (63,9)	174 (68,0)
nein	101 (31,3)	95 (29,0)	11 (14,9)	13 (18,1)	90 (36,1)	82 (32,0)

Studie / Merkmal	**Gesamtpopulation**		**Population D1 (IMDC-Risikoprofil 0)**		**Population D2 (IMDC-Risikoprofil 1 – 6)**	
	Prüfintervention	**Kontrollgruppe**	**Prüfintervention**	**Kontrollgruppe**	**Prüfintervention**	**Kontrollgruppe**
Vorausgegangene Strahlentherapie (n (%))						
ja	46 (14,2)	45 (13,7)	10 (13,5)	6 (8,3)	36 (14,5)	39 (15,2)
nein	277 (85,8)	283 (86,3)	64 (86,5)	66 (91,7)	213 (85,5)	217 (84,8)
Programmed death-ligand 1 (PD-L1)+ Status basierend auf einem Grenzwert von 1 % (n (%))						
≥ 1 %	81 (25,1)	81 (24,7)	11 (14,9)	10 (13,9)	70 (28,1)	71 (27,7)
< 1 % oder unbestimmt	232 (71,8)	240 (73,2)	61 (82,4)	61 (84,7)	171 (68,7)	179 (69,9)
nicht erfasst	10 (3,1)	7 (2,1)	2 (2,7)	1 (1,4)	8 (3,2)	6 (2,3)
Sarkomatoide Merkmale (n (%))						
ja	34 (10,5)	41 (12,5)	4 (5,4)	5 (6,9)	30 (12,0)	36 (14,1)
nein	279 (86,4)	278 (84,8)	67 (90,5)	65 (90,3)	212 (85,1)	213 (83,2)
nicht erfasst	10 (3,1)	9 (2,7)	3 (4,1)	2 (2,8)	7 (2,8)	7 (2,7)
Häufigste Lokalisation der Metastasen (n (%))						
Lunge	240 (74,3)	251 (76,5)	56 (75,7)	49 (68,1)	184 (73,9)	202 (78,9)
Lymphknoten	129 (39,9)	133 (40,5)	26 (35,1)	29 (40,3)	103 (41,4)	104 (40,6)
Knochen	79 (24,5)	72 (22,0)	21 (28,4)	7 (9,7)	58 (23,3)	65 (25,4)
Leber	73 (22,6)	54 (16,5)	11 (14,9)	8 (11,1)	62 (24,9)	46 (18,0)
Nebennierendrüse	36 (11,1)	37 (11,3)	12 (16,2)	9 (12,5)	24 (9,6)	28 (10,9)
Anzahl der Stellen mit mindestens einer Läsion (n (%))						
1	61 (18,9)	68 (20,7)	19 (25,7)	17 (23,6)	42 (16,9)	51 (19,9)
2	94 (29,1)	91 (27,7)	19 (25,7)	26 (36,1)	75 (30,1)	65 (25,4)
3	85 (26,3)	88 (26,8)	20 (27,0)	20 (27,8)	65 (26,1)	68 (26,6)
4	49 (15,2)	53 (16,2)	9 (12,2)	5 (6,9)	40 (16,1)	48 (18,8)
≥ 5	33 (10,2)	26 (7,9)	7 (9,5)	4 (5,6)	26 (10,4)	22 (8,6)

Studie / Merkmal	**Gesamtpopulation**		**Population D1 (IMDC-Risikoprofil 0)**		**Population D2 (IMDC-Risikoprofil 1 – 6)**	
	Prüfintervention	**Kontrollgruppe**	**Prüfintervention**	**Kontrollgruppe**	**Prüfintervention**	**Kontrollgruppe**
Keynote-426						
	Pembrolizumab + Axitinib (N = 432)	**Sunitinib (N =429)**	**Pembrolizumab + Axitinib (N = 138)**	**Sunitinib (N =131)**	**Pembrolizumab + Axitinib (N = 294)**	**Sunitinib (N =298)**
Alter (in Jahren): Median (Minimum-Maximum)	62 (30 – 89)	61 (26 – 90)	k.D.	k.D.	k.D.	k.D.
Alter nach Kategorie (n (%)) < 65 Jahre ≥ 65 Jahre	 260 (60,2) 172 (39,8)	 278 (64,8) 151 (35,2)	k.D.	k.D.	k.D.	k.D.
Geschlecht (n (%)) Weiblich Männlich	 124 (28,7) 308 (71,3)	 109 (25,4) 320 (74,6)	k.D.	k.D.	k.D.	k.D.
Geographische Region (n (%)) Nordamerika Westeuropa Rest der Welt	 104 (24,1) 106 (24,5) 222 (51,4)	 103 (24,0) 104 (24,3) 222 (51,7)	k.D.	k.D.	k.D.	k.D.
Ethnische Zugehörigkeit (n (%)) Weiß Nicht-Weiß nicht erfasst	 343 (79,4) 80 (18,5) 9 (2,1)	 341 (79,5) 83 (19,3) 25 (1,2)	k.D.	k.D.	k.D.	k.D.
Karnofsky Performance Status (KPS) (n (%)) 90/100 70/80 nicht erfasst	 346 (80,1) 85 (19,7) 1 (0,3)	 341 (79,5) 88 (20,5) 0	k.D.	k.D.	k.D.	k.D.
IMDC-Risikoprofil (n (%)) Günstig Intermediär	 138 (31,9) 238 (55,1)	 131 (30,5) 246 (57,3)	k.D.	k.D.	k.D.	k.D.

Studie / Merkmal	**Gesamtpopulation**		**Population D1 (IMDC-Risikoprofil 0)**		**Population D2 (IMDC-Risikoprofil 1 – 6)**	
	Prüfintervention	**Kontrollgruppe**	**Prüfintervention**	**Kontrollgruppe**	**Prüfintervention**	**Kontrollgruppe**
Ungünstig	56 (13,0)	52 (12,1)				
Sarkomatoide Merkmale (n (%))			k.D.	k.D.	k.D.	k.D.
ja	51 (11,8)	54 (12,6)				
nein	234 (54,2)	239 (55,7)				
nicht erfasst	147 (34,0)	136 (31,7)				
PD-L1 Combined Positive Score			k.D.	k.D.	k.D.	k.D.
≥ 1	242 (56,0)	253 (59,0)				
< 1	165 (38,2)	156 (36,3)				
fehlend oder unbekannt	25 (5,8)	20 (4,7)				
Anzahl der Organe mit Metastasen			k.D.	k.D.	k.D.	k.D.
1	114 (26,4)	96 (22,4)				
≥2	315 (72,9)	331 (77,2)				
fehlend	3 (0,7)	2 (0,5)				
Häufigste Lokalisation der Metastasen (n (%))			k.D.	k.D.	k.D.	k.D.
Lunge	312 (72,2)	309 (72,0)				
Lymphknoten	199 (46,1)	197 (45,9)				
Knochen	103 (23,8)	103 (24,0)				
Leber	66 (15,3)	71 (16,5)				
Nebennierendrüse	67 (15,5)	76 (17,7)				
Vorausgegangene Strahlentherapie (n (%))			k.D.	k.D.	k.D.	k.D.
ja	41 (9,5)	40 (9,3)				
nein	391 (90,5)	389 (90,7)				
Vorausgegangene Nephrektomie (n (%))			k.D.	k.D.	k.D.	k.D.
ja	357 (82,6)	358 (83,4)				

Studie / Merkmal	**Gesamtpopulation**		**Population D1 (IMDC-Risikoprofil 0)**		**Population D2 (IMDC-Risikoprofil 1 – 6)**	
	Prüfintervention	**Kontrollgruppe**	**Prüfintervention**	**Kontrollgruppe**	**Prüfintervention**	**Kontrollgruppe**
nein	75 (17,4)	71 (16,6)				

Eine vollständige Auflistung der Patientencharakteristika der CheckMate 9ER Studie ist Tabelle 4-8 in dargestellt.

Abkürzungen: CRF: Case Report Form; dl: Deziliter; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; IRT: Interactive Response Technology; k.D.: keine Daten verfügbar; KPS: Karnofsky performance status; LDH: L-Lactatdehydrogenase; LLN: Lower limit of normal; PD-L1: Programmed death-ligand 1; ULN: Upper limit of normal.

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

CheckMate 9ER

CheckMate 9ER (CA2099ER) ist eine randomisierte, offene Phase III-Studie von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab (Arm A) versus Sunitinib (Arm C). Die Studie wurde international an 125 Studienzentren in 18 Ländern durchgeführt. Es wurden 701 erwachsene Patienten mit zuvor unbehandeltem fortgeschrittenem oder metastasiertem Nierenzellkarzinom (RCC) eingeschlossen. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 auf eine Behandlung mit Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab oder Sunitinib randomisiert. Dabei erfolgte die Randomisierung bei Studieneintritt stratifiziert nach IMDC Risikoprofil (0 [günstiges Risikoprofil] vs. 1 – 2 [intermediäres Risikoprofil] vs. 3 – 6 [ungünstiges Risikoprofil]), PD-L1-Status (≥ 1 % vs. < 1 % oder unbestimmt) und Region (Vereinigte Staaten von Amerika/ Kanada/ West-Europa/ Nord-Europa vs. Rest der Welt). Die Randomisierung von Patienten mit günstigem Risiko nach IMDC war auf etwa 25 % beschränkt, um die typische Häufigkeit dieser Gruppe bei metastasiertem RCC abzubilden. Dadurch bildet die Studienpopulation sehr genau die zu behandelnde Zielpopulation im klinischen Alltag ab.

In der ITT-Population wurden 323 Patienten dem Behandlungsarm A (Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab) und 328 Patienten dem Behandlungsarm C (Sunitinib) zugeordnet. Die Sicherheits-Population enthielt jeweils 320 Patienten in beiden Behandlungsarmen, die mindesten eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Zum Datenschnitt vom 10.09.2020 haben insgesamt 425 Patienten die Studie beendet, 176 im Cabozantinib + Nivolumab Arm und 249 im Sunitinib Arm. Der häufigste Grund für die Beendigung der Therapie war jeweils das Fortschreiten der Erkrankung (Behandlungsarm A 60,8 %, Behandlungsarm C 67,9 %). Bei 13,1 % im Behandlungsarm A und bei 11,2 % im Behandlungsarm C wird als Abbruchgrund eine Toxizität des Arzneimittels angegeben.

Während der Behandlungsphase erhalten die Patienten im Studienarm A unverblindet 240 mg Nivolumab, i.v., einmal alle zwei Wochen bis zum Fortschreiten der Krankheit oder bis zu einer unerträglichen Toxizität, jedoch mit einer maximalen Behandlungsdauer von zwei Jahren ab der ersten Dosis im ersten Zyklus. Cabozantinib wird als 40 mg Tabletten, peroral, einmal täglich verabreicht bis zum Fortschreiten der Krankheit oder bis zu einer unerträglichen

Toxizität. Die Patienten im Studienarm C erhalten während der Behandlungsphase 50 mg Sunitinib, peroral, in sechswöchigen Zyklen einmal täglich vier Wochen lang mit nachfolgenden zwei Wochen Pause bis zum Fortschreiten der Krankheit oder bis zu einer unerträglichen Toxizität.

Während der Behandlung unterziehen sich die Patienten regelmäßigen Tumor- und Sicherheitsbeurteilungen. Die erste Tumorbeurteilung nach Studienbeginn erfolgt 12 Wochen (± 7 Tage) nach Randomisierung, danach alle 6 Wochen (± 7 Tage) bis Woche 60 und anschließend alle 12 Wochen (± 14 Tage) bis zur radiologischen Progression, welche durch den Prüfarzt nach den RECIST-Kriterien Version 1.1 beurteilt und durch das BICR bestätigt wird. In der Nachbeobachtungsphase werden die Patienten mindestens 100 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung beobachtet. Unerwünschte Ereignisse werden so lange nachverfolgt, bis die Toxizität abklingt, zum Ausgangswert zurückkehrt oder als irreversibel betrachtet wird.

Der primäre Endpunkt der Studie ist progressionsfreies Überleben (bewertet durch BICR anhand der RECIST-Kriterien, Version 1.1). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind Gesamtüberleben, Gesamtansprechrate (bewertet durch BICR anhand der RECIST-Kriterien, Version 1.1) und unerwünschte Ereignisse.

Die erste Zwischenauswertung (Datenschnitt: 30.03.2020) ist als Zeitpunkt der finalen Analyse des progressionsfreien Überlebens präspezifiziert und es werden zu diesem Zeitpunkt 165 Todesfälle erwartet. Dieser Datenschnitt stellt für die Endpunkte Progressionsfreies Überleben und Gesamtansprechrate die finalen Ergebnisse dar. Die zweite Zwischenauswertung (Datenschnitt: 10.09.2020) ist vorgesehen für den Zeitpunkt, an dem 211 Todesfälle festgestellt werden.

Gemäß den vorliegenden Daten und den zu bestimmenden Zielgrößen, wurden die Methoden der statistischen Analysen adäquat gewählt. Die Analyse der primären Zielgröße (progressionsfreies Überleben [PFS]) erfolgte mittels Cox-Regression zur Berechnung der Hazard Ratio. Die primäre Zielgröße wurde mittels der Kaplan-Meier-Methode ermittelt. Analog zum Vorgehen bei der Randomisierung fand eine Stratifizierung nach IMDC Risikoprofil (0 vs. 1-2 vs. 3-6), geographische Region (Vereinigte Staaten von Amerika/Kanada/West-Europa/Nord-Europa vs. Rest der Welt) und PD-L1 Status (≥ 1 % vs. < 1 % oder unbestimmt) statt. Für die Analyse der sekundären Zielgrößen Gesamtüberleben (OS) und objektive Ansprechrate (ORR) wurde ebenfalls eine Cox-Regression zur Berechnung der Hazard Ratio durchgeführt und die Kaplan-Meier-Methode eingesetzt.

Vordefinierte Subgruppenanalysen wurden nach den folgenden Merkmalen durchgeführt: Alter, geographische Region, ethnische Zugehörigkeit, Ethnizität, Geschlecht, Karnofsky Performance Status (KPS), IMDC-Risikoprofil zu Studienbeginn (IRT), IMDC-Risikoprofil zu Studienbeginn (CRF), Zeit von der Erstdiagnose bis zur Randomisierung, LDH Level zu Studienbeginn, Hämoglobin, Korrigiertes Kalzium, Absolute Neutrophilenzahl, Thrombozytenzahl, Alkalische Phosphatase zu Studienbeginn, Vorausgegangene Nephrektomie, Vorausgegangene Strahlentherapie, PD-L1+Status basierend auf einem

Grenzwert von 1 %, PD-L1+Status basierend auf einem Grenzwert von 5 %, PD-L1+Status basierend auf einem Grenzwert von 10 %, Sarkomatoide Merkmale, Stadium bei Erstdiagnose und Knochenmetastasen (siehe 4.2.5.5).

Charakterisierung der Studienpopulation

Der G-BA empfiehlt eine Aufteilung der Population in Abhängigkeit vom IMDC Risikoprofil nach Patienten mit günstiger Prognose (IMDC-Score 0) (D1) und Patienten mit intermediärer oder ungünstiger Prognose (IMDC-Score ≥ 1) (D2). Im vorliegenden Dossier werden die Analysen sowohl für die Gesamtpopulation als auch für die Teilpopulationen D1 und D2 dargestellt.

Demographische und Baseline-Charakteristika

Aufgrund der stratifizierten Randomisierung nach den Faktoren IMDC Risikoprofil (0 [günstiges Risikoprofil] vs. 1 – 2 [intermediäres Risikoprofil] vs. 3 – 6 [ungünstiges Risikoprofil]), PD-L1-Status (≥ 1 % vs. < 1 % oder unbestimmt) und Region (Vereinigte Staaten von Amerika/ Kanada/ West-Europa/ Nord-Europa vs. Rest der Welt) waren die Patientenanteile der einzelnen Kategorien in den Behandlungsarmen Cabozantinib + Nivolumab (n=323) und Sunitinib (n=328) der ITT-Population größtenteils ausgeglichen. Dies gilt sowohl für die Gesamtpopulation als auch die Teilpopulationen D1 (Patienten mit günstigem IMDC-Risikoprofil) und D2 (Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil). Im Cabozantinib + Nivolumab Arm betrug der durch das IRT bestimmte Anteil der Patienten mit günstigem IMDC-Risikoprofil in der Gesamtpopulationen 22,9 % und im Sunitinib Arm 22,0 %. Im Folgenden wird nur auf die Gesamtpopulation eingegangen.

Die Zuordnung zum Karnofsky Performance Status 70 / 80 / 90 / 100 / nicht erfasst im Cabozantinib + Nivolumab Arm 4,3 % / 16,1 % / 34,1 % / 45,5 % / 0,0 % und im Sunitinib Arm 5,5 % / 20,4 % / 34,1 % / 39,3 % / 0,6 %. Das mittlere Alter der Patienten betrug in den Studienarmen Cabozantinib + Nivolumab / Sunitinib 61,4 / 60,4 Jahre. Der Anteil der Studienteilnehmer der Alterskategorie < 65 Jahre lag in den Armen Cabozantinib + Nivolumab / Sunitinib bei 59,1 % / 64,0 %. Der Anteil männlicher Teilnehmer war in den Armen Cabozantinib + Nivolumab / Sunitinib vergleichbar: 77,1 % / 70,7 %. Im Hinblick auf die ethnische Zugehörigkeit waren die Gruppen annähernd gleich. Am häufigsten wurden in den Behandlungsarmen Cabozantinib + Nivolumab / Sunitinib weiße Patienten eingeschlossen (82,7 % / 81,1 %).

In der Sicherheits-Population ließen sich ebenso keine relevanten Ungleichverteilungen zwischen den Studienarmen erkennen.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studienpopulation der CheckMate 9ER Studie deckt die für die Fragestellung relevanten Patientenpopulationen vollständig ab. In die Studie wurden überwiegend Patienten der ethnischen Gruppe „weiß“ (> 80 %) eingeschlossen. Zusätzlich wurde der Anteil der Patienten mit günstigem Risiko nach IMDC war auf etwa 25 % beschränkt, um die typische Häufigkeit

dieser Gruppe bei metastasiertem RCC abzubilden. Die Dosierung und der Behandlungsalgorithmus entsprachen in den betrachteten Studienarmen jeweils den Vorgaben der für Deutschland relevanten Fachinformation (Ipsen Pharma GmbH 2021; Pfizer Pharma GmbH 2020b).

Die präspezifizierten Ein- und Ausschlusskriterien, die Charakteristika der Interventionen sowie Studienpopulation in der CheckMate 9ER Studie sprechen für eine gute Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Keynote-426

Keynote-426 ist eine randomisierte, offene Phase III-Studie von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib versus Sunitinib. Die Studie wurde international an 129 Studienzentren in 16 Ländern durchgeführt. Es wurden 861 erwachsene Patienten mit zuvor unbehandeltem fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (RCC) eingeschlossen. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 auf eine Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib oder Sunitinib randomisiert. Dabei erfolgte die Randomisierung bei Studieneintritt stratifiziert nach IMDC Risikoprofil (0 [günstiges Risikoprofil] vs. 1 – 2 [intermediäres Risikoprofil] vs. 3 – 6 [ungünstiges Risikoprofil]) und Region (Nordamerika vs. Westeuropa vs. Rest der Welt).

In der ITT-Population wurden 432 Patienten dem Behandlungsarm Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und 429 Patienten dem Behandlungsarm Sunitinib zugeordnet. Die Sicherheits-Population enthielt 429 Patienten im Pembrolizumab + Axitinib Arm und 425 Patienten im Sunitinib Arm, die mindesten eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Zum Datenschnitt vom 06.01.2020 haben insgesamt 661 Patienten die Behandlung beendet, 312 im Pembrolizumab + Axitinib Arm und 349 im Sunitinib Arm. Der häufigste Grund für die Beendigung der Therapie war jeweils das Fortschreiten der Erkrankung (Pembrolizumab + Axitinib 41,9 %, Sunitinib 50,8 %). Bei 18,1 % im Pembrolizumab + Axitinib Arm und bei 16,1 % im Sunitinib Arm wird als Abbruchgrund unerwünschte Ereignisse angegeben.

Während der Behandlungsphase erhalten die Patienten im Pembrolizumab + Axitinib Arm unverblindet 200 mg Pembrolizumab, i.v., einmal alle drei Wochen bis zum Fortschreiten der Krankheit, dem Auftreten einer unerträglichen Toxizität, dem Erreichen eines vollständigen Ansprechens oder dem Abbruch der Behandlung aufgrund der Entscheidung des Prüfarztes oder des Patienten, jedoch mit einer maximalen Behandlungsdauer von 35 Zyklen (max. zwei Jahre). Axitinib wird als 5 mg Tabletten, peroral, zweimal täglich verabreicht bis zum Fortschreiten der Krankheit, dem Auftreten einer unerträglichen Toxizität, dem Erreichen eines vollständigen Ansprechens oder dem Abbruch der Behandlung aufgrund der Entscheidung des Prüfarztes oder des Patienten. Die Patienten im Sunitinib Arm erhalten während der Behandlungsphase 50 mg Sunitinib, peroral, in sechswöchigen Zyklen einmal täglich vier Wochen lang mit nachfolgenden zwei Wochen Pause bis zum Fortschreiten der Krankheit, dem Auftreten einer unerträglichen Toxizität, dem Erreichen eines vollständigen Ansprechens oder dem Abbruch der Behandlung aufgrund der Entscheidung des Prüfarztes oder des Patienten.

Die primären Endpunkte der Studie sind progressionsfreies Überleben (bewertet durch BICR anhand der RECIST-Kriterien, Version 1.1) und Gesamtüberleben. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind Gesamtansprechrate (bewertet durch BICR anhand der RECIST-Kriterien, Version 1.1) und unerwünschte Ereignisse.

Die erste Zwischenauswertung (Datenschnitt: 24.08.2018) ist als Zeitpunkt definiert, wenn mindestens 305 PFS-Ereignisse aufgetreten sind und alle Patienten mindestens 7 Monate nach Randomisierung nachbeobachtet worden sind. Die zweite Zwischenauswertung (Datenschnitt: 02.01.2019) ist vorgesehen für den Zeitpunkt, wenn ca. 74 % der endgültigen erforderlichen OS-Ereignisse (oder 299 Todesfälle) aufgetreten sind, was nach 31 Monaten ab Studienbeginn erwartet wird. Es wird erwartet, dass zu diesem Zeitpunkt 487 PFS-Ereignisse akkumuliert werden. Die dritte Zusatzauswertung erfolgte zum Datenschnitt 06.01.2020.

Gemäß den vorliegenden Daten und den zu bestimmenden Zielgrößen, wurden die Methoden der statistischen Analysen adäquat gewählt. Die Analysen der primären Zielgrößen (PFS und OS) erfolgte mittels Cox-Regression zur Berechnung der Hazard Ratio. Die primäre Zielgröße wurde mittels der Kaplan-Meier-Methode ermittelt. Analog zum Vorgehen bei der Randomisierung fand eine Stratifizierung nach IMDC Risikoprofil (0 vs. 1-2 vs. 3-6) und geographische Region (Nordamerika vs. Westeuropa vs. Rest der Welt) statt.

Vordefinierte Subgruppenanalysen wurden nach den folgenden Merkmalen durchgeführt: Alter, geographische Region, ethnische Zugehörigkeit, Geschlecht, IMDC-Risikoprofil PD-L1+Status (siehe 4.2.5.5).

Für den indirekten Vergleich werden keine Subgruppenanalysen durchgeführt, da für die beiden Subpopulationen (D1 und D2) keine Informationen zu Subgruppenmerkmalen vorliegen.

Charakterisierung der Studienpopulation

Im vorliegenden Dossier werden die Analysen des indirekten Vergleichs für die Teilpopulationen D1 (IMDC-Score 0) und D2 (IMDC-Score ≥ 1) dargestellt.

Demographische und Baseline-Charakteristika

Aufgrund der stratifizierten Randomisierung nach den Faktoren IMDC Risikoprofil (0 [günstiges Risikoprofil] vs. 1 – 2 [intermediäres Risikoprofil] vs. 3 – 6 [ungünstiges Risikoprofil]) und Region (Nordamerika vs. Westeuropa vs. Rest der Welt) waren die Patientenanteile der einzelnen Kategorien in den Behandlungsarmen Pembrolizumab + Axitinib (n=432) und Sunitinib (n=429) der ITT-Population größtenteils ausgeglichen. Im Pembrolizumab + Axitinib Arm betrug der Anteil der Patienten mit günstigem IMDC-Risikoprofil 31,9 % und im Sunitinib Arm 30,5 %. Die Zuordnung zum Karnofsky Performance Status 70/80 vs. 90/100 vs. nicht erfasst lag im Pembrolizumab + Axitinib Arm bei 19,7 % vs. 80,1 % vs. 0,3 % und im Sunitinib Arm bei 20,5 % vs. 79,5 % vs. 0,0 %.

Das mediane Alter der Patienten betrug in den Studienarmen Pembrolizumab + Axitinib / Sunitinib 62 / 61 Jahre. Der Anteil der Studienteilnehmer der Alterskategorie < 65 Jahre lag in den Armen Pembrolizumab + Axitinib / Sunitinib bei 60,2 % / 64,8 %. Der Anteil männlicher

Teilnehmer war in den Armen Pembrolizumab + Axitinib / Sunitinib vergleichbar: 71,3 % / 74,6 %. Im Hinblick auf die ethnische Zugehörigkeit waren die Gruppen annähernd gleich. Am häufigsten wurden in den Behandlungsarmen Pembrolizumab + Axitinib / Sunitinib weiße Patienten eingeschlossen (79,4 % / 79,5 %).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studienpopulation der Keynote-426 Studie, die Patientencharakteristika und das Studiendesign sprechen für eine gute Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. In die Studie wurden überwiegend Patienten der ethnischen Gruppe „weiß“ (> 79 %) eingeschlossen. Die Dosierung und der Behandlungsalgorithmus entsprachen in den betrachteten Studienarmen jeweils den Vorgaben der für Deutschland relevanten Fachinformation (Merck Sharp & Dohme Corp. 2020a; Pfizer Pharma GmbH 2020b).

Die beiden Studien CheckMate 9ER und Keynote-426 sind in Bezug auf die untersuchten Patientencharakteristika in den Gesamtpopulationen vergleichbar. In den Behandlungsgruppen (Kombinationstherapien) von CheckMate 9ER bzw. Keynote-426 betrugen die Anteile der Patienten mit günstigem IMDC-Risikoprofil 22,9 % bzw. 31,9 %. In den Kontrollgruppen (Sunitinib) lagen die Anteile bei 22,0 % bzw. 30,5 %. Das mediane Alter der Patienten betrug in beiden Studien in den Behandlungsgruppen 62 Jahre und in den Kontrollgruppen 61 Jahre. Die Anteile der Studienteilnehmer der Alterskategorie < 65 Jahre in CheckMate 9ER bzw. Keynote-426 lagen bei 59,1 % bzw. 60,2 % in Behandlungsgruppen und bei 64,0 % bzw. 64,8 % in Kontrollgruppen. In CheckMate 9ER wurden 77,1 % (Behandlungsgruppe) bzw. 70,7 % (Kontrollgruppe) männlicher Teilnehmer eingeschlossen. In Keynote-426 wurden 71,3 % (Behandlungsgruppe) bzw. 74,6 % (Kontrollgruppe) männlicher Teilnehmer eingeschlossen. Im Hinblick auf die ethnische Zugehörigkeit wurden in beiden Studien vergleichbare Anteile von Patienten der Kategorie „weiß“ eingeschlossen (Behandlungsgruppe / Kontrollgruppe): CheckMate 9ER 82,7 % / 81,1 %, Keynote-426 79,4 % / 79,5 %.

Die Zuordnungen zum Karnofsky Performance Status 70/80 vs. 90/100 vs. nicht erfasst sahen in beiden Studien in den Behandlungsgruppen bzw. Kontrollgruppen wie folgt aus:

- CheckMate 9ER: 20,4 % vs. 79,6 % vs. 0,0 % bzw. 25,9 % vs. 73,4 % vs.0,6 %
- Keynote-426: 19,7 % vs. 80,1 % vs. 0,3 % bzw. 20,5 % vs. 79,5 % vs. 0,0 %.

4.3.2.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene für indirekte Vergleiche

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-112: Verzerrungspotenzial auf Studienebene für indirekte Vergleiche

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
CheckMate 9ER (CA2099ER) (NCT03141177)	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
Keynote-426 (NCT02853331)	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

CheckMate 9ER

Die Studie CheckMate 9ER ist eine randomisierte, offene, aktivkontrollierte, multizentrische, Phase III-Studie mit parallelen Gruppen Cabozantinib + Nivolumab und Sunitinib. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach IMDC Risikoprofil (0 [günstiges Risikoprofil] vs. 1 – 2 [intermediäres Risikoprofil] vs. 3 – 6 [ungünstiges Risikoprofil]), PD-L1-Status (≥ 1 % vs. < 1 % oder unbestimmt) und Region (Vereinigte Staaten von Amerika/ Kanada/ Westeuropa/ Nordeuropa vs. Rest der Welt) im Verhältnis 1:1 zu Cabozantinib + Nivolumab oder Sunitinib. Dabei wurde die Anzahl der Patienten mit günstigem Risiko nach IMDC auf etwa 25 % begrenzt. Die Zuteilung in die Behandlungs- bzw. Kontrollgruppe erfolgte über ein Interactive Response Technology (IRT) System. Dadurch waren die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz sowie eine zufällige und verdeckte Gruppenzuteilung gewährleistet. Es wurde ein offenes Studiendesign gewählt, da die unterschiedliche Dosierungsschemata und die Verwendung sowohl von Infusionen als auch von oralen Medikamenten in den beiden Studienarmen eine Verblindung der Studie nicht praktikabel machten. Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte. Trotz des offenen Designs der Studie wird das Verzerrungspotenzial für die Studie CheckMate 9ER insgesamt als niedrig bewertet.

Keynote-426

Die Studie Keynote 426 ist eine randomisierte, offene, aktivkontrollierte, multizentrische, Phase III-Studie mit parallelen Gruppen Pembrolizumab + Axitinib und Sunitinib. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach IMDC Risikoprofil (0 [günstiges Risikoprofil] vs. 1 – 2 [intermediäres Risikoprofil] vs. 3 – 6 [ungünstiges Risikoprofil]) und Region

(Nordamerika vs. Westeuropa vs. Rest der Welt) im Verhältnis 1:1 zu Pembrolizumab + Axitinib oder Sunitinib. Die Zuteilung in die Behandlungs- bzw. Kontrollgruppe erfolgte über ein interaktives Sprachdialogsystem / integriertes Web-Response-System (IVRS/IWRS). Dadurch waren die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz sowie eine zufällige und verdeckte Gruppenzuteilung gewährleistet. Es wurde ein offenes Studiendesign gewählt, da die unterschiedliche Dosierungsschemata und die Verwendung sowohl von Infusionen als auch von oralen Medikamenten in den beiden Studienarmen eine Verblindung der Studie nicht praktikabel machten. Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte. Trotz des offenen Designs der Studie wird das Verzerrungspotenzial für die Studie Keynote 426 insgesamt als niedrig bewertet.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-113: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Mortalität**	**Morbidität**	**Gesundheitsbezogene Lebensqualität**			**Verträglichkeit**
	OS	**PFS**	**EQ-5D (VAS und Index)**	**FKSI-DRS**	**FKSI-19**	**UE**
CheckMate 9ER (CA2099ER)	ja	ja	ja	ja	ja	ja
Keynote-426	ja	ja	nein [a]	nein [a]	nein [a]	ja

a: Für die patientenberichteten Endpunkte EQ-5D, FKSI-DRS und FKSI-19 stehen für die Subpopulationen D1 und D2 keine für einen indirekten Vergleich geeigneten Daten zur Verfügung

Abkürzungen: FKSI-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index – Disease Related Symptoms; FKSI: Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index; ORR: Gesamtansprechen; OS: Overall survival; PFS: Progression free survival; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala.

4.3.2.1.3.1 Gesamtüberleben (OS) – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des

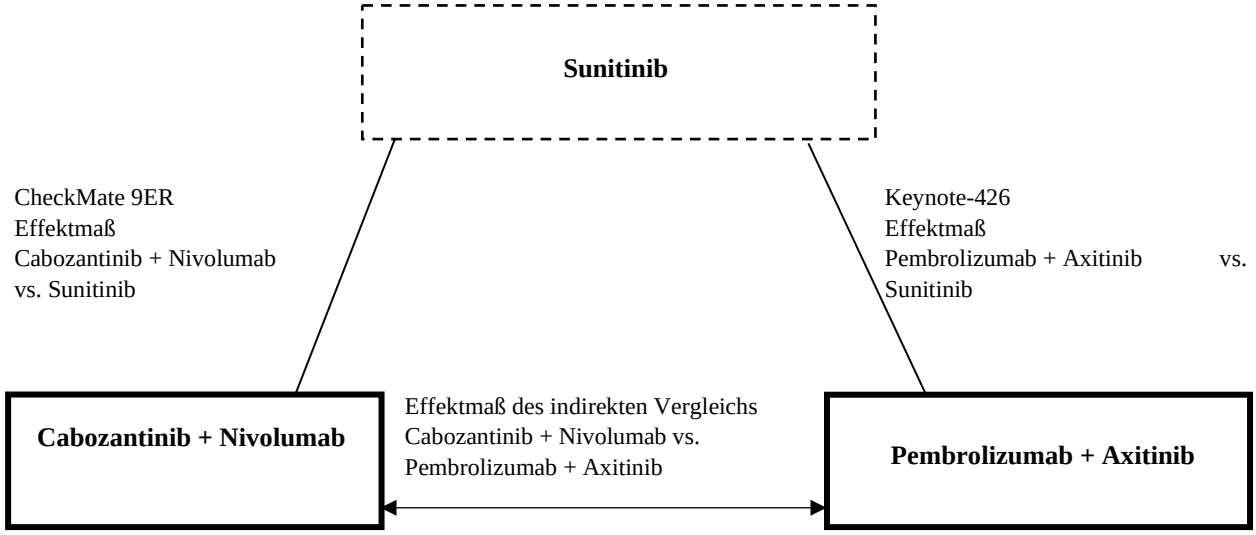
indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-114: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention (Cabozantinib + Nivolumab)	Sunitinib	Pembrolizumab + Axitinib
1	CheckMate 9ER	●	●	
1	Keynote-426		●	●

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.



Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-115: Operationalisierung von Gesamtüberleben

Studie	Operationalisierung
CheckMate 9ER	Das Gesamtüberleben (OS) ist definiert als Zeitpunkt ab der Randomisierung bis zum Versterben aufgrund jeglicher Ursache. Zensiert wurden alle Patienten, die die Studie beendet hatten und zum letzten Erhebungszeitpunkt (30.03.2020 bzw. 10.09.2020) noch gelebt hatten. Der Endpunkt Gesamtüberleben ist als sekundärer Wirksamkeitsendpunkt definiert. Zusätzlich zur finalen Analyse zum Zeitpunkt, wenn 254 Todesfälle festgestellt werden,

Studie	Operationalisierung
	sind zwei Zwischenauswertungen vorgesehen. Die erste Zwischenauswertung ist zum Zeitpunkt der finalen Analyse des PFS geplant und es werden zu diesem Zeitpunkt 165 Todesfälle erwartet. Die zweite Zwischenauswertung ist vorgesehen für den Zeitpunkt, an dem 211 Todesfälle festgestellt werden. Die erste Zwischenauswertung fand zum 30.03.2020 und die zweite zum 10.09.2020 statt. Zur Analyse des Gesamtüberlebens wurde ein stratifizierter Log Rank-Test in der ITT-Population und den Subpopulationen D1 (IMDC Risikoprofil 0) und D2 (IMDC Risikoprofil ≥ 1) durchgeführt. Hazard Ratios wurden mit einer Cox-Regression geschätzt mit der Behandlungsgruppe als Haupteffekt, stratifiziert nach IMDC Risikoprofil (0 vs. 1 - 2 vs. 3 - 6), geographischer Region (Vereinigte Staaten von Amerika/Kanada/West-Europa/Nord-Europa vs. Rest der Welt) und PD-L1 Status (≥ 1 % vs. < 1 % oder unbestimmt) bzw. nach PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 % vs. < 1 % oder unbestimmt) und Region (Vereinigte Staaten von Amerika/Kanada/West-Europa/Nord-Europa vs. Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für Subpopulation D1) bzw. nach IMDC-Prognose-Risiko-Score (1 – 2, 3 – 6), PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 % vs. < 1 % oder unbestimmt) und Region (Vereinigte Staaten von Amerika/Kanada/West-Europa/Nord-Europa vs. Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für Subpopulation D2). Zur Schätzung der medianen Dauer des Gesamtüberlebens wurde die Kaplan-Meier Methode angewendet. Die Ergebnisse werden mittels Hazard Ratios und zugehöriger p-Werte, Daten zum medianen Überleben und 95 % Konfidenzintervallen dargestellt.
Keynote-426	Das Gesamtüberleben (OS) ist definiert als Zeitpunkt ab der Randomisierung bis zum Versterben aufgrund jeglicher Ursache. Zensiert wurden alle Patienten, die zum Zeitpunkt der Analyse (06.01.2020) noch gelebt haben. Der Endpunkt Gesamtüberleben ist als primärer Wirksamkeitsendpunkt definiert. Zur Analyse des Gesamtüberlebens wurde ein stratifizierter Log Rank-Test in den Subpopulationen D1 (IMDC Risikoprofil 0) und D2 (IMDC Risikoprofil ≥ 1) durchgeführt. Hazard Ratios wurden mit einer Cox-Regression, mit der Efron-Methode der Behandlung von Gleichheit, geschätzt. In Subpopulation D1 war geographische Region (Nordamerika vs. Westeuropa vs. Rest der Welt) der Stratifizierungsfaktor. In Subpopulation D2 waren IMDC Risikoprofil (1 – 2 [intermediäres Risikoprofil] vs. 3 – 6 [ungünstiges Risikoprofil]) und geographische Region (Nordamerika vs. Westeuropa vs. Rest der Welt) die Stratifizierungsfaktoren. Zur Schätzung der medianen Dauer des Gesamtüberlebens wurde die Kaplan-Meier Methode angewendet. Die Ergebnisse werden mittels Hazard Ratios (mit 95 % Konfidenzintervallen) und zugehöriger p-Werte dargestellt. Es werden die Daten der dritten Zusatzauswertung zum Datenschnitt 06.01.2020 dargestellt.
Abkürzungen: IMDC: International Metastatic RCC Database Consortium; ITT: Intention to treat; OS: Gesamtüberleben; PD-L1: Programmed death-ligand 1; RCC: Nierenzellkarzinom.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-116: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CheckMate 9ER	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Keynote-426	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Abkürzungen: ITT: Intention to treat.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

CheckMate 9ER

Zwar handelt es sich bei der CheckMate 9ER-Studie um eine offene Studie, da der Endpunkt Gesamtüberleben jedoch anhand des objektiv feststellbaren Ereignisses Tod bewertet wurde, wird hier nicht von einer Beeinflussbarkeit der Ergebnisse durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit ausgegangen. Die Analyse des Endpunkts Gesamtüberleben erfolgte auf Basis der ITT-Population. Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte. Unter Betrachtung der endpunktspezifischen und endpunktübergreifenden Aspekte wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft.

Keynote-426

Zwar handelt es sich bei der Keynote-426-Studie um eine offene Studie, da der Endpunkt Gesamtüberleben jedoch anhand des objektiv feststellbaren Ereignisses Tod bewertet wurde, wird hier nicht von einer Beeinflussbarkeit der Ergebnisse durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit ausgegangen. Die Analyse des Endpunkts Gesamtüberleben erfolgte auf Basis der ITT-Population. Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte. Unter Betrachtung der endpunktspezifischen und endpunktübergreifenden Aspekte wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-117: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT für indirekte Vergleiche; Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab vs. Sunitinib

Studie/ Datenschnitt	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
CheckMate 9ER (CA2099ER)								
Subpopulation D1								
Datenschnitt vom 10.09.2020								
ITT	74	15 (20,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	72	15 (20,8)	n. e. [28,35; n. e.]	0,9280	0,97 [0,47; 1,98]
Subpopulation D2								
Datenschnitt vom 10.09.2020								
ITT	249	71 (28,5)	n.e. [n.e.; n.e.]	256	101 (39,5)	29,47 [23,82; n. e.]	0,0017	0,62 [0,45; 0,84]
Intermediäres Risiko (IMDC-Score 1 – 2)	188	48 (25,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	188	59 (31,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,1121	0,74 [0,50; 1,08]
Ungünstiges Risiko (IMDC-Score 3 – 6)	61	23 (37,7)	n. e. [21,36; n. e.]	68	42 (61,8)	11,15 [6,83; 19,75]	0,0019	0,45 [0,27; 0,76]

[1]: Median und 95 % KI wurden mittels eines unstratifizierten Produkt-Limit-Schätzer-Überlebensmodell geschätzt.

[2]: Der P-Wert basiert auf einem stratifizierten Log-Rank-Test nach PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt) und Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für Subpopulation D1) bzw. nach IMDC-Prognose-Risiko-Score (1 – 2, 3 –6), PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt) und Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für Subpopulation D2).

[3]: Die Hazard Ratio basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate), stratifiziert nach PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt) und Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für Subpopulation D1) bzw. nach IMDC-Prognose-Risiko-Score (1 – 2, 3 –6), PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt) und Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für Subpopulation D2) und war relativ zur Sunitinib-Gruppe mit < 1 zugunsten der Cabozantinib + Nivolumab-Gruppe.

Abkürzungen: ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; n.e.: nicht erreicht.

Für den indirekten Vergleich für die Studie CheckMate 9ER wird der Datenschnitt vom 10. September 2020 herangezogen.

In Subpopulation D1 mit günstigem Risiko nach IMDC wurden im Cabozantinib + Nivolumab-Arm 15 (20,3 %) Todesfälle und im Sunitinib-Arm 15 (20,8 %) Todesfälle verzeichnet. Die mediane Überlebensdauer lag im Cabozantinib + Nivolumab-Arm bei n.e. [n.e., n.e.] Monaten und im Sunitinib-Arm bei n.e. [28,35; n.e.] Monaten. Es ergab sich im Cabozantinib + Nivolu-

mab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine numerische Reduktion des Risikos für Tod um 3 % (HR [95%-KI]: 0,97 [0,47; 1,98]). Abbildung 241 stellt die Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben (Datenschnitt 10. September 2020) in Subpopulation D1 dar.

In Subpopulation D2 mit intermediärem oder ungünstigem Risiko nach IMDC wurden im Cabozantinib + Nivolumab-Arm 71 (28,5 %) Todesfälle und im Sunitinib-Arm 101 (39,5 %) Todesfälle verzeichnet. Die mediane Überlebensdauer lag im Cabozantinib + Nivolumab-Arm bei n.e. [n.e., n.e.] Monaten und im Sunitinib-Arm bei 29,47 [23,82; n.e] Monaten. Es ergab sich im Cabozantinib + Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine signifikante Reduktion des Risikos für Tod um 38 % (HR [95%-KI]: 0,62 [0,45; 0,84]). Abbildung 242 stellt die Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben (Datenschnitt 10. September 2020) in Subpopulation D2 dar. Die Ergebnisse für Patienten mit intermediärem bzw. ungünstigem Risiko sind gleichgerichtet. In beiden Gruppen ergab sich im Cabozantinib + Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine Reduktion des Risikos für Tod, die für Patienten mit ungünstigem Risiko signifikant war: Intermediäres Risiko (IMDC-Score 1 – 2) HR [95%-KI]: 0,74 [0,50; 1,08]; ungünstiges Risiko (IMDC-Score 3 – 6) HR [95%-KI]: 0,45 [0,27; 0,76].

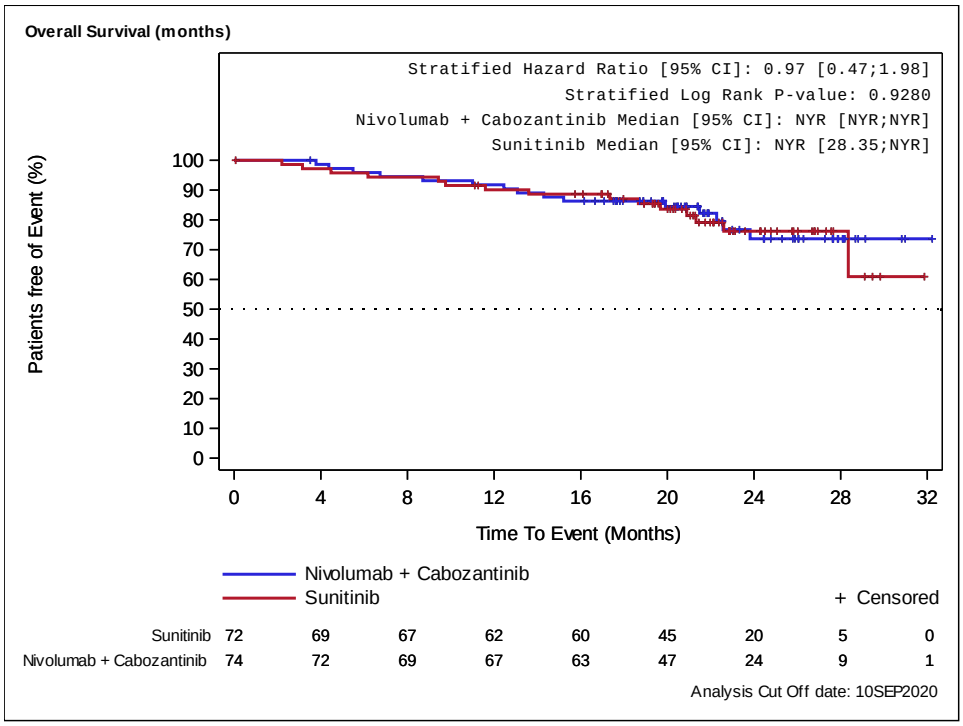


Abbildung 241: Kaplan-Meier-Plot für Gesamtüberleben in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D1

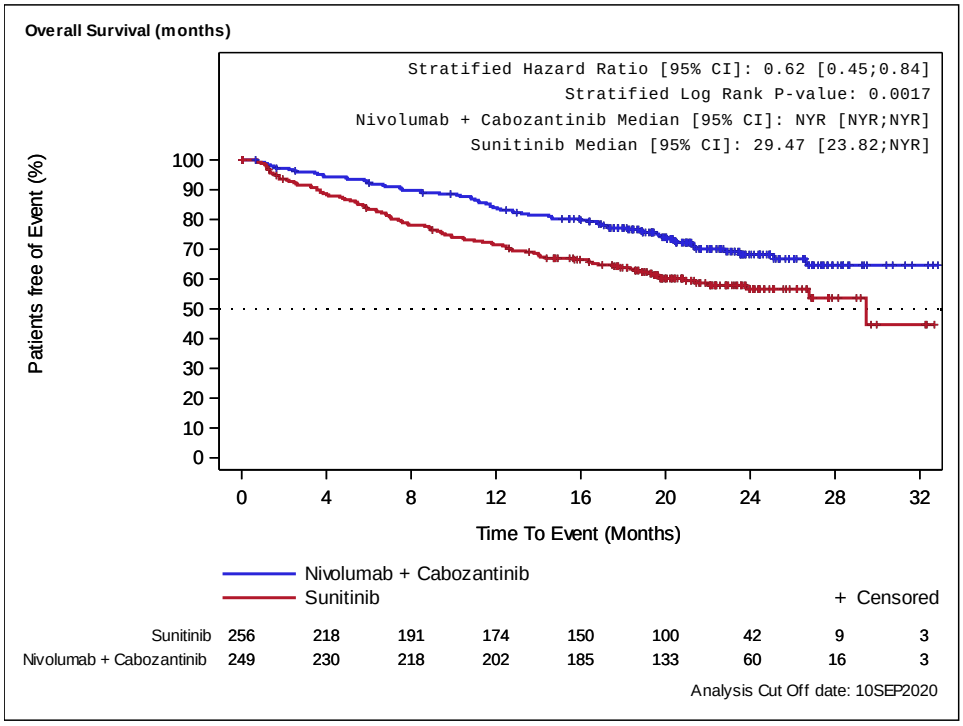


Abbildung 242: Kaplan-Meier-Plot für Gesamtüberleben in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D2

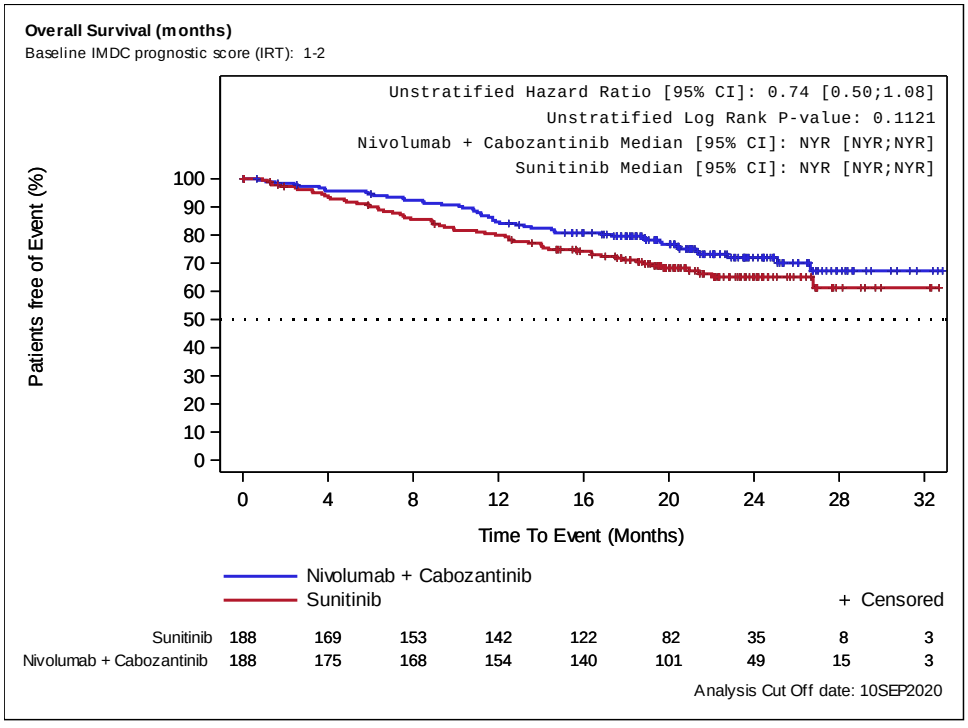


Abbildung 243: Kaplan-Meier-Plot für Gesamtüberleben in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D2: intermediäres Risiko

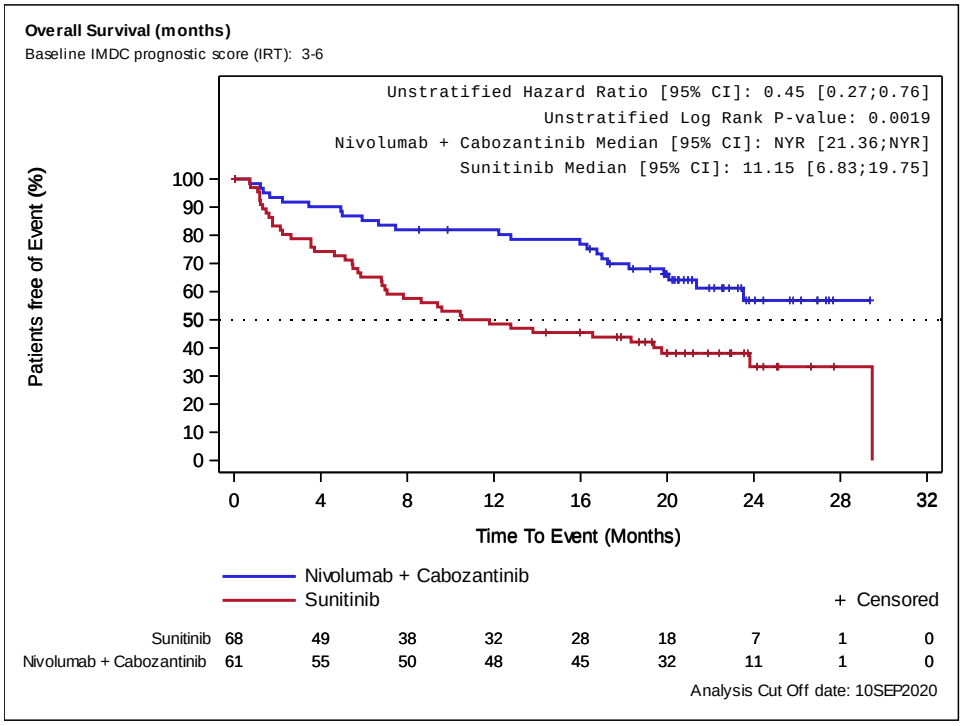


Abbildung 244: Kaplan-Meier-Plot für Gesamtüberleben in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D2: ungünstiges Risiko

Tabelle 4-118: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT für indirekte Vergleiche; Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib vs. Sunitinib

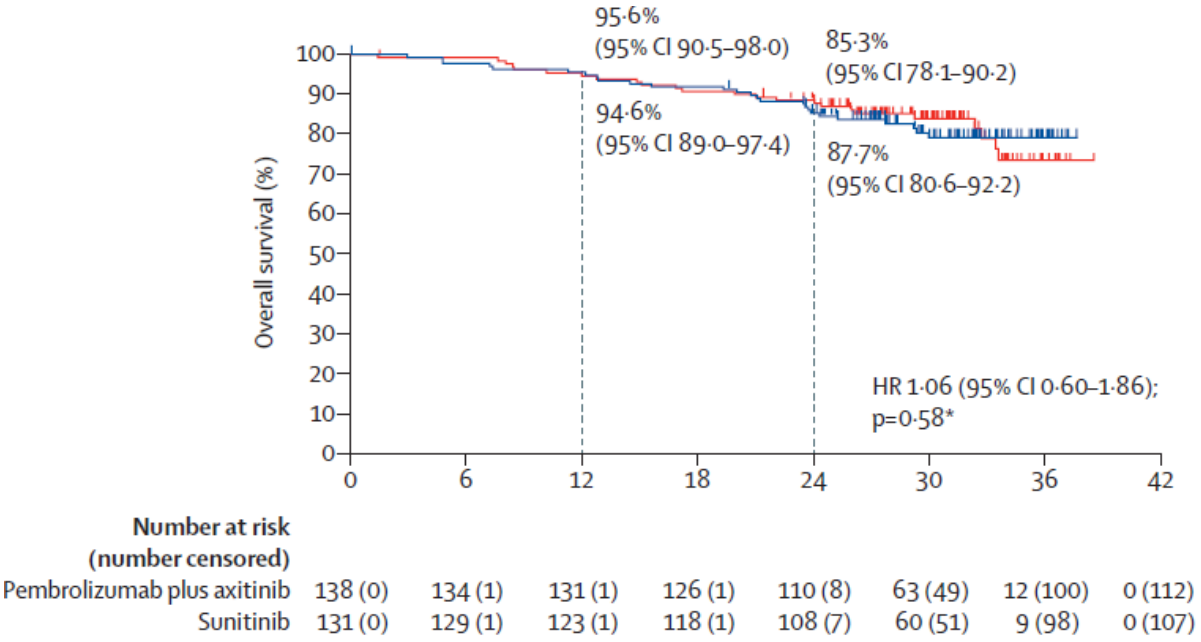
Studie/ Daten-schnitt	Pembrolizumab + Axitinib			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereig-nisse (%)	Median [95 % KI] in Monaten	N	Ereig-nisse (%)	Median [95 % KI] in Monaten	p-Wert	Hazard Ratio [95 % KI]
Keynote-426								
Subpopulation D1								
Datenschnitt vom 06.01.2020								
ITT	138	26 (18,8)	Keine Angabe	131	24 (18,3)	Keine Angabe	0,58	1,06 [0,60; 1,86]
Subpopulation D2								
Datenschnitt vom 06.01.2020								
ITT	294	116 (39,5)	Keine Angabe	298	154 (51,7)	Keine Angabe	0,0001	0,63 [0,50; 0,81]
Intermedi-äres Risiko (IMDC-Score 1 – 2)	238	81 (34,0)	Keine Angabe	246	115 (46,7)	Keine Angabe	Keine Angabe	0,63 [0,47; 0,83]
Ungünstiges Risiko	56	35 (65,5)	Keine Angabe	52	39 (75,0)	Keine Angabe	Keine Angabe	0,59 [0,37; 0,96]

Studie/ Daten-schnitt	Pembrolizumab + Axitinib			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereig-nisse (%)	Median [95 % KI] in Monaten	N	Ereig-nisse (%)	Median [95 % KI] in Monaten	p-Wert	Hazard Ratio [95 % KI]
(IMDC-Score 3 – 6)								
Quelle: Powles et al. 2020								
Abkürzungen: ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl								

Für den indirekten Vergleich der Studie Keynote-426 wird der Datenschnitt vom 06. Januar 2020 herangezogen (Powles et al. 2020).

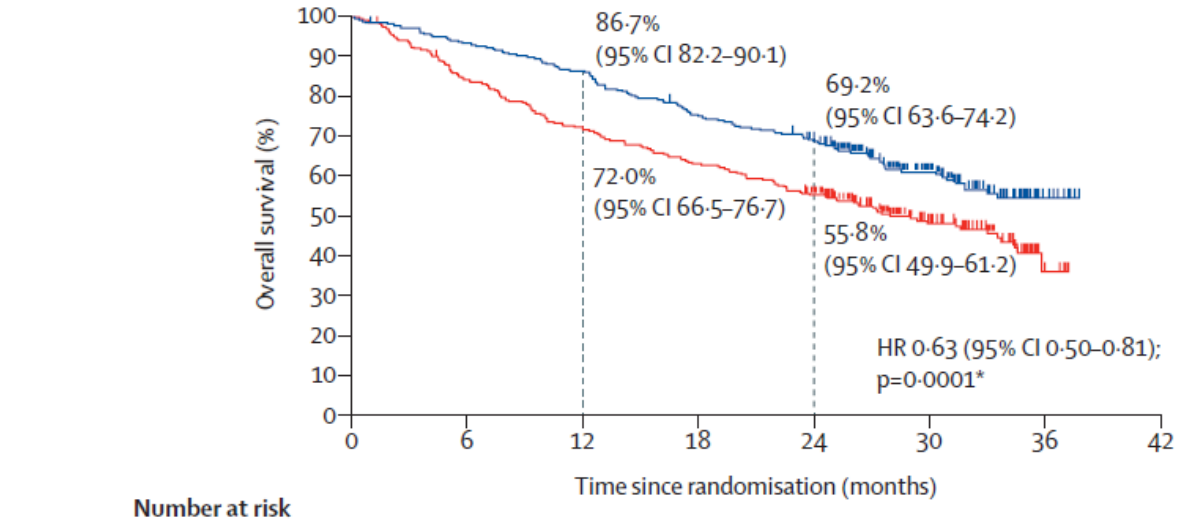
In Subpopulation D1 mit günstigem Risiko nach IMDC wurden im Pembrolizumab + Axitinib-Arm 26 (18,8 %) Todesfälle und im Sunitinib-Arm 24 (18,3 %) Todesfälle verzeichnet. Es ergab sich im Pembrolizumab + Axitinib -Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine numerische Erhöhung des Risikos für Tod um 6 % (HR [95%-KI]: 1,06 [0,60; 1,86]). Abbildung 245 stellt die Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben (Datenschnitt 06. Januar 2020) in Subpopulation D1 dar.

In Subpopulation D2 mit intermediärem oder ungünstigem Risiko nach IMDC wurden im Pembrolizumab + Axitinib-Arm 116 (39,5 %) Todesfälle und im Sunitinib-Arm 154 (51,7 %) Todesfälle verzeichnet. Es ergab sich im Pembrolizumab + Axitinib-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine signifikante Reduktion des Risikos für Tod um 37 % (HR [95%-KI]: 0,63 [0,50; 0,81]). Abbildung 246 stellt die Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben (Datenschnitt 06. Januar 2020) in Subpopulation D2 dar. Die Ergebnisse für Patienten mit intermediärem bzw. ungünstigem Risiko sind gleichgerichtet. In beiden Gruppen ergab sich im Pembrolizumab + Axitinib-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine signifikante Reduktion des Risikos für Tod: Intermediäres Risiko (IMDC-Score 1 – 2) HR [95%-KI]: 0,63 [0,47; 0,83]; ungünstiges Risiko (IMDC-Score 3 – 6) HR [95%-KI]: 0,59 [0,37; 0,96].



Number at risk (number censored)								
Pembrolizumab plus axitinib	138 (0)	134 (1)	131 (1)	126 (1)	110 (8)	63 (49)	12 (100)	0 (112)
Sunitinib	131 (0)	129 (1)	123 (1)	118 (1)	108 (7)	60 (51)	9 (98)	0 (107)

Abbildung 245: Kaplan-Meier-Plot für Gesamtüberleben in der Keynote-426-Studie (Datenschnitt 06.01.2020), Subpopulation D1 (Quelle: Powles et al. 2020)



Number at risk (number censored)								
Pembrolizumab plus axitinib	294 (0)	274 (1)	254 (1)	220 (2)	195 (9)	100 (86)	11 (167)	0 (178)
Sunitinib	298 (0)	250 (2)	213 (2)	188 (2)	160 (7)	74 (78)	7 (137)	0 (144)

Abbildung 246: Kaplan-Meier-Plot für Gesamtüberleben in der Keynote-426-Studie (Datenschnitt 06.01.2020), Subpopulation D2 (Quelle: Powles et al. 2020)

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da sowohl für den Vergleich Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab vs. Sunitinib als auch für Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib vs. Sunitinib nur jeweils eine Studie vorlag wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Indirekter Vergleich

Tabelle 4-119: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für Gesamtüberleben; Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab vs. Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib

	Cabozantinib + Nivolumab vs. Sunitinib	**Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib**	**Cabozantinib + Nivolumab vs. Pembrolizumab + Axitinib**
Gesamtüberleben			
Subpopulation D1			
HR [95 % KI]	0,97 [0,47; 1,98]	1,06 [0,60; 1,86]	0,92 [0,37; 2,28]
Subpopulation D2			
HR [95 % KI]	0,62 [0,45; 0,84]	0,63 [0,50; 0,81]	0,98 [0,66; 1,46]
Intermediäres Risiko (IMDC-Score 1 – 2)			
HR [95 % KI]	0,74 [0,50; 1,08]	0,63 [0,47; 0,83]	1,17 [0,73; 1,90]
Ungünstiges Risiko (IMDC-Score 3 – 6)			
HR [95 % KI]	0,45 [0,27; 0,76]	0,59 [0,37; 0,96]	0,76 [0,38; 1,54]
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall			

Im indirekten Vergleich nach Bucher (Bucher et al. 1997) zeigte sich kein signifikanter Unterschied von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab gegenüber Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib mit dem Brückenkomparator Sunitinib. Das HR [95%-KI] von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab gegenüber Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib lag für die Subpopulation D1 bei 0,92 [0,37; 2,28]) und für Subpopulation D2 bei 0,98 [0,66; 1,46]). Das Ergebnis für Patienten mit ungünstigem Risiko (IMDC-Score 3 – 6) war gleichgerichtet, während es für Patienten mit intermediärem Risiko (IMDC-Score 1 – 2) entgegengerichtet war: Intermediäres Risiko (IMDC-Score 1 – 2) HR [95%-KI]: 1,17 [0,73; 1,90]; ungünstiges Risiko (IMDC-Score 3 – 6) HR [95%-KI]: 0,76 [0,38; 1,54].

Da keine direkten Vergleichsstudien zwischen Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab und der zVT für die Subpopulationen D1 und D2 vorliegen, kann keine Konsistenzprüfung der direkten und indirekten Evidenz vorgenommen werden. Die Ergebnisse der Studien CheckMate 9ER und Keynote-426 sind gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da die Studien in mit Deutschland vergleichbaren westlichen Industrieländern und mit vergleichbaren Bevölkerungsgruppen durchgeführt wurden. Die Dosierung und der Behandlungsalgorithmus entsprachen jeweils den Vorgaben der für Deutschland relevanten Fachinformation.

4.3.2.1.3.2 Progressionsfreies Überleben (PFS) – indirekte Vergleiche aus RCT

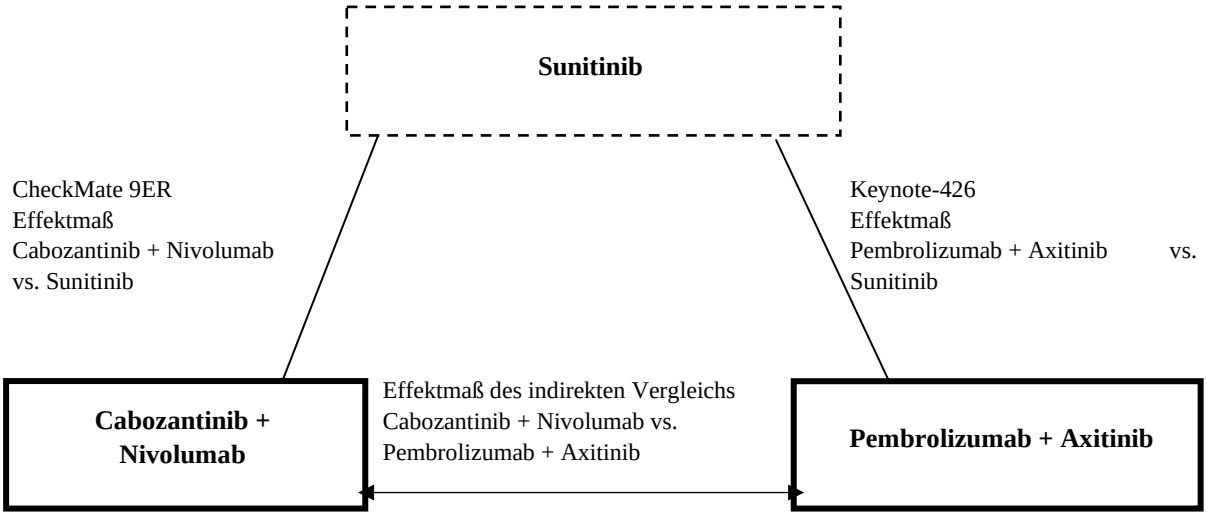
Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-120: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention (Cabozantinib + Nivolumab)	Sunitinib	Pembrolizumab + Axitinib
1	CheckMate 9ER	●	●	
1	Keynote-426		●	●

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.



Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-121: Operationalisierung von Progressionsfreies Überleben

Studie	Operationalisierung
CheckMate 9ER	Progressionsfreies Überleben (PFS) wurde als Zeit zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung und der Krankheitsprogression oder Tod durch jegliche Ursache (je nachdem, welches Ereignis zuerst auftrat) definiert. Patienten, die ohne berichtete Progression (und ohne Beginn einer nachfolgenden Krebstherapie) sterben, werden am Tag ihres Todes als progredient betrachtet. Patienten, die nicht progredient waren oder versterben, werden am Datum ihrer letzten auswertbaren Tumorbeurteilung, am oder vor Beginn einer nachfolgenden Krebstherapie, zensiert. Patienten, die keine Tumorbeurteilung während der Studie hatten und nicht verstarben, werden am Tag ihrer Randomisierung zensiert. Patienten, die eine Krebstherapie (einschließlich tumorgerichteter Strahlentherapie und tumorgerichteter Chirurgie) begonnen haben, ohne dass zuvor eine Progression berichtet wurde, werden am Datum ihrer letzten auswertbaren Tumorbeurteilung, am oder vor dem Beginn der ersten nachfolgenden Krebstherapie, zensiert. Die Progression wird in der CheckMate 9ER-Studie mithilfe bildgebender Verfahren gemäß der RECIST-Kriterien Version 1.1 (Eisenhauer et al. 2009) für den finalen Datenschnitt 30.03.2020 und den Follow-Up Datenschnitt 10.09.2020 durch das verblindete unabhängige zentrale Review (BICR) und durch die Prüfärzte beurteilt. Die RECIST-Kriterien wurden gemäß von der WHO entwickelten Kriterien definiert (Eisenhauer et al. 2009; Miller et al. 1981). Die Analyse des primären Endpunkts PFS wurde unter Verwendung eines stratifizierten Log Rank-Test mit einem zweiseitigen 0,05 Signifikanzniveau in der ITT-Population und den Subpopulationen D1 (IMDC Risikoprofil 0) und D2 (IMDC Risikoprofil ≥ 1) durchgeführt. Hazard Ratios wurden mit einer Cox-Regression geschätzt mit der Behandlungsgruppe als Haupteffekt, stratifiziert nach IMDC Risikoprofil (0 vs. 1 - 2 vs. 3 - 6), geographischer Region (Vereinigte Staaten von Amerika/Kanada/West-Europa/Nord-Europa vs. Rest der Welt) und PD-L1 Status (≥ 1 % vs. < 1 % oder unbestimmt) bzw. nach PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 % vs. < 1 % oder unbestimmt) und Region (Vereinigte Staaten von Amerika/Kanada/West-Europa/Nord-Europa vs. Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für Subpopulation D1) bzw. nach IMDC-Prognose-Risiko-Score (1 – 2, 3 – 6), PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 % vs. < 1 % oder unbestimmt) und

Studie	Operationalisierung
	Region (Vereinigte Staaten von Amerika/Kanada/West-Europa/Nord-Europa vs. Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für Subpopulation D2). Zur Schätzung der medianen Dauer des PFS wurde die Kaplan-Meier Methode angewendet. Die Ergebnisse werden mittels Hazard Ratios und zugehöriger p-Werte, Daten zum medianen Überleben und 95 % Konfidenzintervallen dargestellt.
Keynote-426	Progressionsfreies Überleben (PFS) wurde als Zeit zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung und der Krankheitsprogression oder Tod durch jegliche Ursache (je nachdem, welches Ereignis zuerst auftrat) definiert. Patienten, die unmittelbar nach ≥ 2 aufeinanderfolgenden fehlenden Krankheitsbeurteilungen oder nach Beginn einer nachfolgenden Krebstherapie progredient waren oder versterben, werden am Datum ihrer letzten auswertbaren Tumorbeurteilung vor dem früheren Datum von ≥ 2 aufeinanderfolgenden fehlenden Krankheitsbeurteilungen und vor Beginn der nachfolgende Krebstherapie zensiert. Patienten, die nicht progredient waren oder versterben (und ohne Beginn einer nachfolgenden Krebstherapie), werden am Datum ihrer letzten auswertbaren Tumorbeurteilung, zensiert. Patienten, die nicht progredient waren oder versterben und eine nachfolgende Krebstherapie beginnen, werden am Datum ihrer letzten auswertbaren Tumorbeurteilung vor Beginn der nachfolgende Krebstherapie zensiert. Die Progression wird in der Keynote-426-Studie mithilfe bildgebender Verfahren gemäß der RECIST-Kriterien Version 1.1 durch das verblindete unabhängige zentrale Review (BICR) und durch die Prüfärzte beurteilt. Zur Analyse des PFS wurde ein stratifizierter Log Rank-Test in den Subpopulationen D1 (IMDC Risikoprofil 0) und D2 (IMDC Risikoprofil ≥ 1) durchgeführt. Hazard Ratios wurden mit einer Cox-Regression, mit der Efron-Methode der Behandlung von Gleichheit, geschätzt. In Subpopulation D1 war geographische Region (Nordamerika vs. Westeuropa vs. Rest der Welt) der Stratifizierungsfaktor. In Subpopulation D2 waren IMDC Risikoprofil (1 – 2 [intermediäres Risikoprofil] vs. 3 – 6 [ungünstiges Risikoprofil]) und geographische Region (Nordamerika vs. Westeuropa vs. Rest der Welt) die Stratifizierungsfaktoren. Es werden die Daten der dritten Zusatzauswertung zum Datenschnitt 06.01.2020 dargestellt.
Abkürzungen: BICR: Verblindetes unabhängiges zentrales Review; IMDC: International Metastatic RCC Database Consortium; IRT: Interactive Response Technology; ITT: Intention to treat; ORR: Gesamtansprechrate; OS: Gesamtüberleben; PD-L1: Programmed death-ligand 1; PFS: Progressionsfreies Überleben; RECIST: Response evaluation criteria in solid tumors; RCC: Nierenzellkarzinom; WHO: World Health Organization.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-122: Bewertung des Verzerrungspotenzials für progressionsfreies Überleben in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CheckMate 9ER	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Keynote-426	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Abkürzungen: ITT: Intention to treat.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

CheckMate 9ER

Die Bewertungen des Tumoransprechens, auf denen der Endpunkt progressionsfreies Überleben beruht, wurde durch ein verblindetes unabhängiges zentrales Review (BICR) anhand einheitlicher und etablierter Kriterien (RECIST, Version 1.1) vorgenommen. Somit wurde eine Verblindung der Endpunkterheber gewährleistet. Alle Ergebnisse wurden berichtet und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte. Unter Betrachtung der endpunktspezifischen und endpunktübergreifenden Aspekte wird das Verzerrungspotential für beide Endpunkte als niedrig eingestuft.

Keynote-426

Die Bewertungen des Tumoransprechens, auf denen der Endpunkt progressionsfreies Überleben beruht, wurde durch ein verblindetes unabhängiges zentrales Review (BICR) anhand einheitlicher und etablierter Kriterien (RECIST, Version 1.1) vorgenommen. Somit wurde eine Verblindung der Endpunkterheber gewährleistet. Alle Ergebnisse wurden berichtet und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte. Unter Betrachtung der endpunktspezifischen und endpunktübergreifenden Aspekte wird das Verzerrungspotential für beide Endpunkte als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-123: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben aus RCT für indirekte Vergleiche; Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab vs. Sunitinib

Studie/ Daten-schnitt	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib				
	N	Ereig-nisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereig-nisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	Logrank-p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
CheckMate9ER (CA2099ER)								
Subpopulation D1								
Datenschnitt vom 10.09.2020								
ITT	74	31 (41,9)	24,71 [13,08; n.e.]	72	37 (51,4)	12,81 [9,56; 18,46]	0,0441	0,61 [0,38; 0,99]
Subpopulation D2								
Datenschnitt vom 10.09.2020								
ITT	249	144 (57,8)	16,49 [11,10; 18,63]	256	169 (66,0)	7,03 [5,68; 8,67]	< 0,0001	0,51 [0,40; 0,64]
Intermedi-äres Risiko (IMDC-Score 1 – 2)	188	105 (55,9)	17,48 [11,30; 19,38]	188	117 (62,2)	8,51 [7,00; 9,76]	< 0,0001	0,58 [0,45; 0,76]
Ungünstiges Risiko (IMDC-Score 3 – 6)	61	39 (63,9)	9,92 [5,91; 17,68]	68	52 (76,5)	4,21 [2,92; 5,62]	< 0,0001	0,36 [0,23; 0,56]

[1]: Median und 95 % KI wurden mittels eines unstratifizierten Produkt-Limit-Schätzer-Überlebensmodell geschätzt.

[2]: Der P-Wert basiert auf einem stratifizierten Log-Rank-Test nach PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt) und Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für Subpopulation D1) bzw. nach IMDC-Prognose-Risiko-Score (1 – 2, 3 –6), PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt) und Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für Subpopulation D2).

[3]: Die Hazard Ratio basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate), stratifiziert nach PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt) und Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für Subpopulation D1) bzw. nach IMDC-Prognose-Risiko-Score (1 – 2, 3 –6), PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt) und Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für Subpopulation D2) und war relativ zur Sunitinib-Gruppe mit < 1 zugunsten der Cabozantinib + Nivolumab-Gruppe.

Abkürzungen: ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; n.e.: nicht erreicht.

Für den indirekten Vergleich für die Studie CheckMate 9ER wird der Datenschnitt vom 10. September 2020 herangezogen.

In Subpopulation D1 mit günstigem Risiko nach IMDC wurden im Cabozantinib + Nivolumab-Arm 31 (41,9 %) Todesfälle und im Sunitinib-Arm 137 (51,4 %) Ereignisse verzeichnet. Die mediane Dauer lag im Cabozantinib + Nivolumab-Arm mit 24,71 [13,08; n.e.] Monaten deutlich über der im Sunitinib-Arm mit 12,81 [9,56; 18,46] Monaten. Es ergab sich im

Cabozantinib + Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine signifikante Reduktion des Risikos für Progression oder Tod um 39 % (HR [95%-KI]: 0,61 [0,38; 0,99]). Abbildung 247 stellt die Kaplan-Meier-Kurven für das progressionsfreie Überleben (Datenschnitt 10. September 2020) in Subpopulation D1 dar.

In Subpopulation D2 mit intermediärem oder ungünstigem Risiko nach IMDC wurden im Cabozantinib + Nivolumab-Arm 144 (57,8 %) Ereignisse und im Sunitinib-Arm 169 (66,0 %) Ereignisse verzeichnet. Die mediane Dauer lag im Cabozantinib + Nivolumab-Arm mit 16,49 [11,10; 18,63] Monaten deutlich über der im Sunitinib-Arm 7,03 [5,68; 8,67] Monaten. Es ergab sich im Cabozantinib + Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine signifikante Reduktion des Risikos für Progression oder Tod um 49 % (HR [95%-KI]: 0,51 [0,40; 0,64]). Abbildung 248 stellt die Kaplan-Meier-Kurven für das progressionsfreie Überleben (Datenschnitt 10. September 2020) in Subpopulation D2 dar. Die Ergebnisse für Patienten mit intermediärem bzw. ungünstigem Risiko sind gleichgerichtet. In beiden Gruppen ergab sich im Cabozantinib + Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine signifikante Reduktion des Risikos für Progression oder Tod: Intermediäres Risiko (IMDC-Score 1 – 2) HR [95%-KI]: 0,58 [0,45; 0,76]; ungünstiges Risiko (IMDC-Score 3 – 6) HR [95%-KI]: 0,36 [0,23; 0,56].

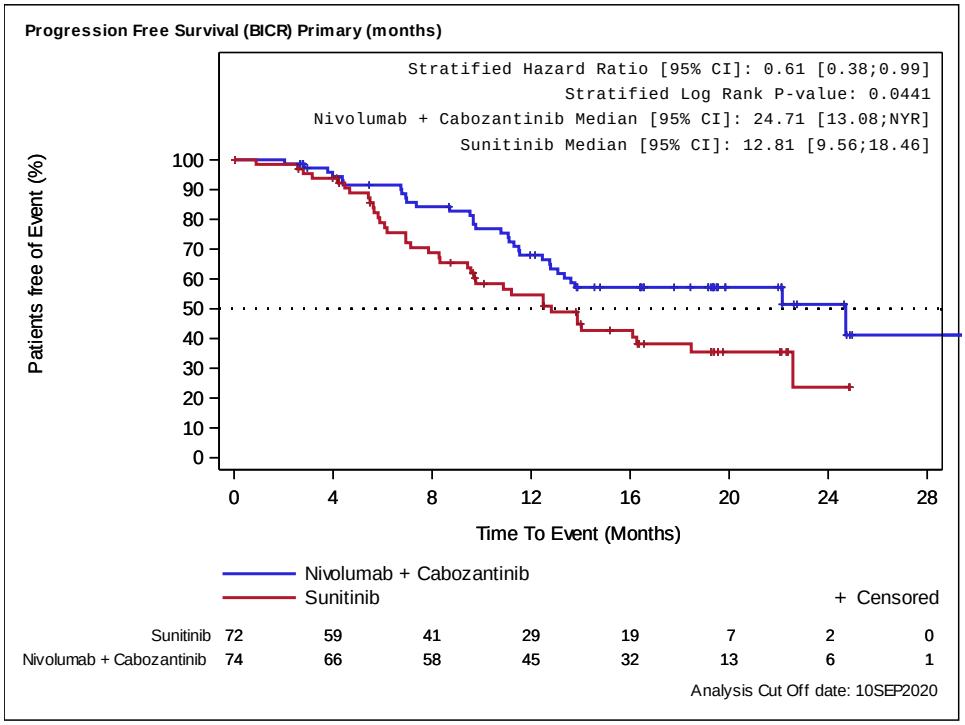


Abbildung 247: Kaplan-Meier-Plot für progressionsfreies Überleben in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D1

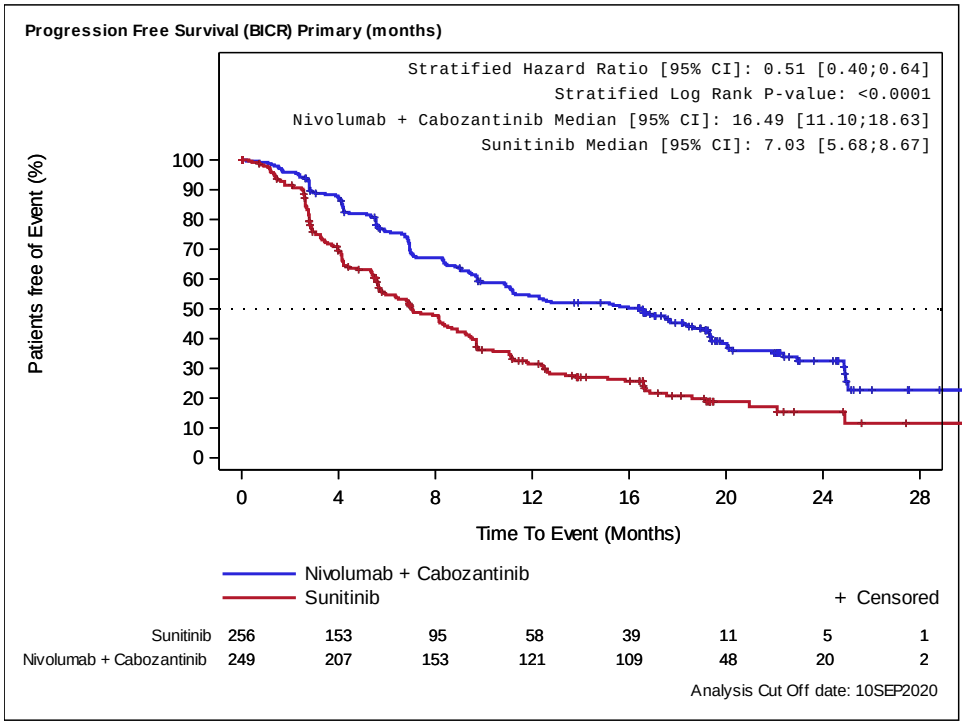


Abbildung 248: Kaplan-Meier-Plot für progressionsfreies Überleben in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D2

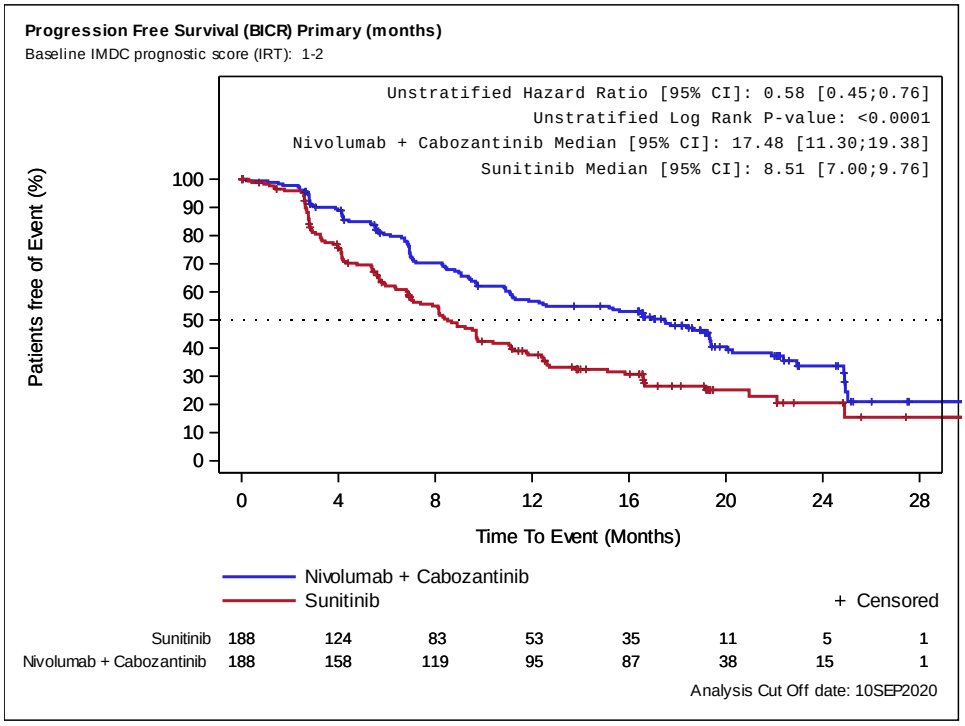


Abbildung 249: Kaplan-Meier-Plot für progressionsfreies Überleben in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D2: intermediäres Risiko

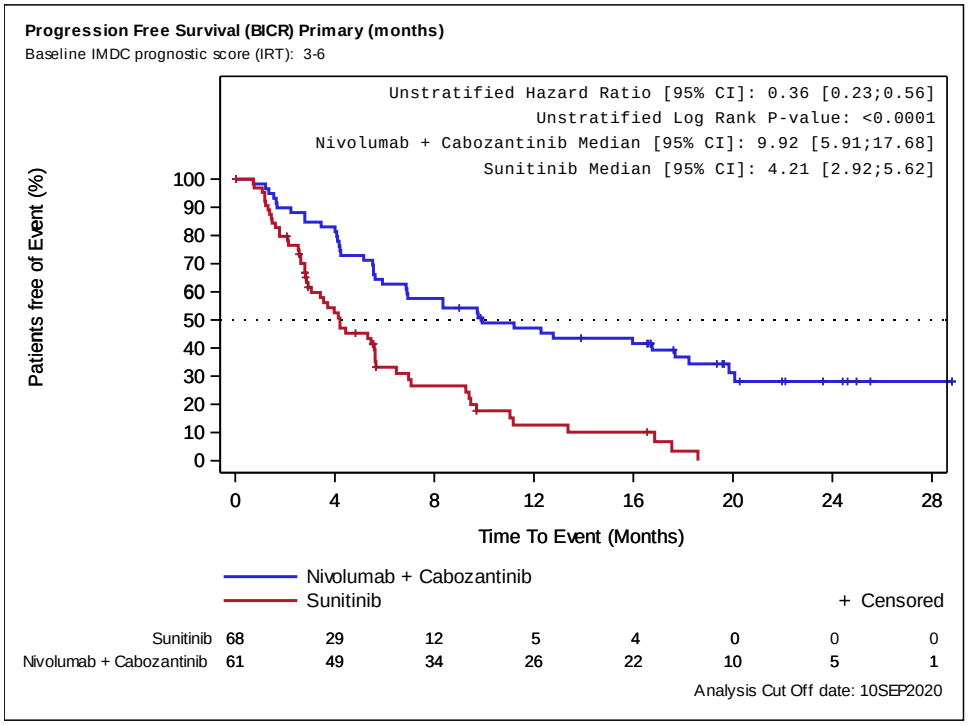


Abbildung 250: Kaplan-Meier-Plot für progressionsfreies Überleben in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D2: ungünstiges Risiko

Tabelle 4-124: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben aus RCT für indirekte Vergleiche; Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib vs. Sunitinib

Studie/ Daten-schnitt	Pembrolizumab + Axitinib			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereig-nisse (%)	Median [95 % KI] in Monaten	N	Ereig-nisse (%)	Median [95 % KI] in Monaten	p-Wert	Hazard Ratio [95 % KI]
Keynote-426								
Subpopulation D1								
Datenschnitt vom 06.01.2020								
ITT	138	77 (55,8)	Keine Angabe	131	75 (54,3)	Keine Angabe	0,078	0,79 [0,57; 1,09]
Subpopulation D2								
Datenschnitt vom 06.01.2020								
ITT	294	187 (63,6)	Keine Angabe	298	206 (69,1)	Keine Angabe	0,0005	0,69 [0,56; 0,84]
Intermedi-äres Risiko (IMDC-Score 1 – 2)	238	145 (60,9)	Keine Angabe	246	163 (66,3)	Keine Angabe	Keine Angabe	0,72 [0,57; 0,90]
Ungünstiges Risiko	56	42 (65,0)	Keine Angabe	52	43 (82,7)	Keine Angabe	Keine Angabe	0,54 [0,34; 0,86]

Studie/ Daten-schnitt	Pembrolizumab + Axitinib			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereig-nisse (%)	Median [95 % KI] in Monaten	N	Ereig-nisse (%)	Median [95 % KI] in Monaten	p-Wert	Hazard Ratio [95 % KI]
(IMDC-Score 3 – 6)								
Quelle: Powles et al. 2020								
Abkürzungen: ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl								

Für den indirekten Vergleich der Studie Keynote-426 wird der Datenschnitt vom 06. Januar 2020 herangezogen (Powles et al. 2020).

In Subpopulation D1 mit günstigem Risiko nach IMDC wurden im Pembrolizumab + Axitinib-Arm 77 (55,8 %) Ereignisse und im Sunitinib-Arm 75 (54,3 %) Ereignisse verzeichnet. Es ergab sich im Pembrolizumab + Axitinib -Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine numerische Reduktion des Risikos für Progression oder Tod um 21 % (HR [95%-KI]: 0,79 [0,57; 1,09]). Abbildung 251 stellt die Kaplan-Meier-Kurven für das progressionsfreie Überleben (Datenschnitt 06. Januar 2020) in Subpopulation D1 dar.

In Subpopulation D2 mit intermediärem oder ungünstigem Risiko nach IMDC wurden im Pembrolizumab + Axitinib-Arm 187 (63,6 %) Ereignisse und im Sunitinib-Arm 206 (69,1 %) Ereignisse verzeichnet. Es ergab sich im Pembrolizumab + Axitinib-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine signifikante Reduktion des Risikos für Tod um 31 % (HR [95%-KI]: 0,69 [0,56; 0,84]). Abbildung 252 stellt die Kaplan-Meier-Kurven für progressionsfreie Überleben (Datenschnitt 06. Januar 2020) in Subpopulation D2 dar. Die Ergebnisse für Patienten mit intermediärem bzw. ungünstigem Risiko sind gleichgerichtet. In beiden Gruppen ergab sich im Pembrolizumab + Axitinib-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine signifikante Reduktion des Risikos für Progression oder Tod: Intermediäres Risiko (IMDC-Score 1 – 2) HR [95%-KI]: 0,72 [0,57; 0,90]; ungünstiges Risiko (IMDC-Score 3 – 6) HR [95%-KI]: 0,54 [0,34; 0,86].

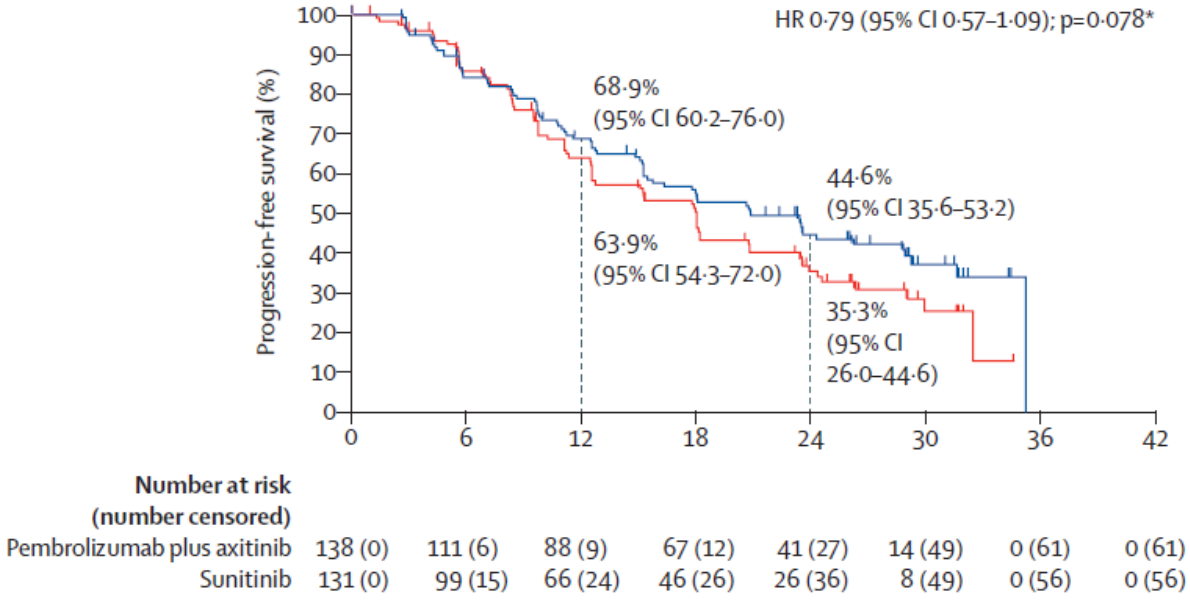


Abbildung 251: Kaplan-Meier-Plot für progressionsfreies Überleben in der Keynote-426-Studie (Datenschnitt 06.01.2020), Subpopulation D1 (Quelle: Powles et al. 2020)

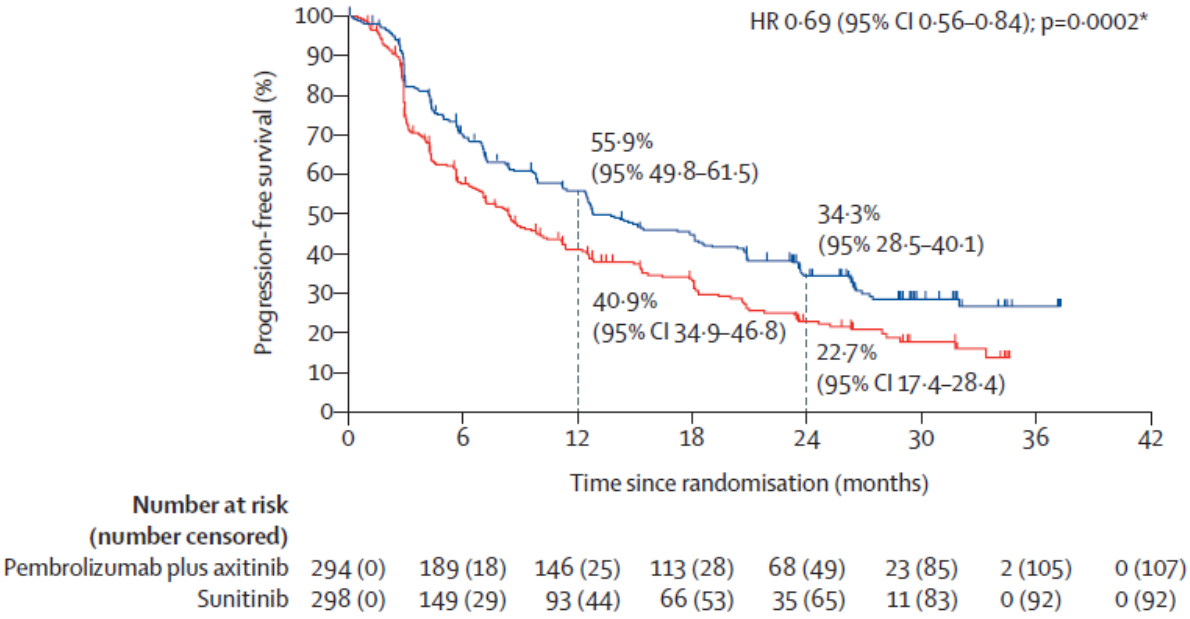


Abbildung 252: Kaplan-Meier-Plot für progressionsfreies Überleben in der Keynote-426-Studie (Datenschnitt 06.01.2020), Subpopulation D2 (Quelle: Powles et al. 2020)

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da sowohl für den Vergleich Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab vs. Sunitinib als auch für Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib vs. Sunitinib nur jeweils eine Studie vorlag wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Indirekter Vergleich

Tabelle 4-125: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für progressionsfreies Überleben; Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab vs. Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib

	Cabozantinib + Nivolumab vs. Sunitinib	**Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib**	**Cabozantinib + Nivolumab vs. Pembrolizumab + Axitinib**
Progressionsfreies Überleben			
Subpopulation D1			
HR [95 % KI]	0,61 [0,38; 0,99]	0,79 [0,57; 1,09]	0,90 [0,60; 1,36]
Subpopulation D2			
HR [95 % KI]	0,51 [0,40; 0,64]	0,69 [0,56; 0,84]	0,74 [0,54; 1,01]
Intermediäres Risiko (IMDC-Score 1 – 2)			
HR [95 % KI]	0,58 [0,45; 0,76]	0,72 [0,57; 0,90]	0,81 [0,57; 1,14]
Ungünstiges Risiko (IMDC-Score 3 – 6)			
HR [95 % KI]	0,36 [0,23; 0,56]	0,54 [0,34; 0,86]	0,67 [0,35; 1,27]
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall			

Im indirekten Vergleich nach Bucher (Bucher et al. 1997) zeigte sich kein signifikanter Unterschied von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab gegenüber Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib mit dem Brückenkomparator Sunitinib. Das HR [95%-KI] von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab gegenüber Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib lag für die Subpopulation D1 bei 0,90 [0,60; 1,36]) und für Subpopulation D2 bei 0,74 [0,54; 1,01]). Das Ergebnis für Patienten mit intermediärem Risiko (IMDC-Score 1 – 2) und mit ungünstigem Risiko (IMDC-Score 3 – 6) war gleichgerichtet: Intermediäres Risiko (IMDC-Score 1 – 2) HR [95%-KI]: 0,81 [0,57; 1,14]; ungünstiges Risiko (IMDC-Score 3 – 6) HR [95%-KI]: 0,67 [0,35; 1,27].

Da keine direkten Vergleichsstudien zwischen Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab und der zVT für die Subpopulationen D1 und D2 vorliegen, kann keine Konsistenzprüfung der direkten und indirekten Evidenz vorgenommen werden. Die Ergebnisse der Studien CheckMate 9ER und Keynote-426 sind gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da die Studien in mit Deutschland vergleichbaren westlichen Industrieländern und mit vergleichbaren Bevölkerungsgruppen durchgeführt wurden. Die Dosierung und der Behandlungsalgorithmus entsprachen jeweils den Vorgaben der für Deutschland relevanten Fachinformation.

4.3.2.1.3.3 Verträglichkeit – indirekte Vergleiche aus RCT

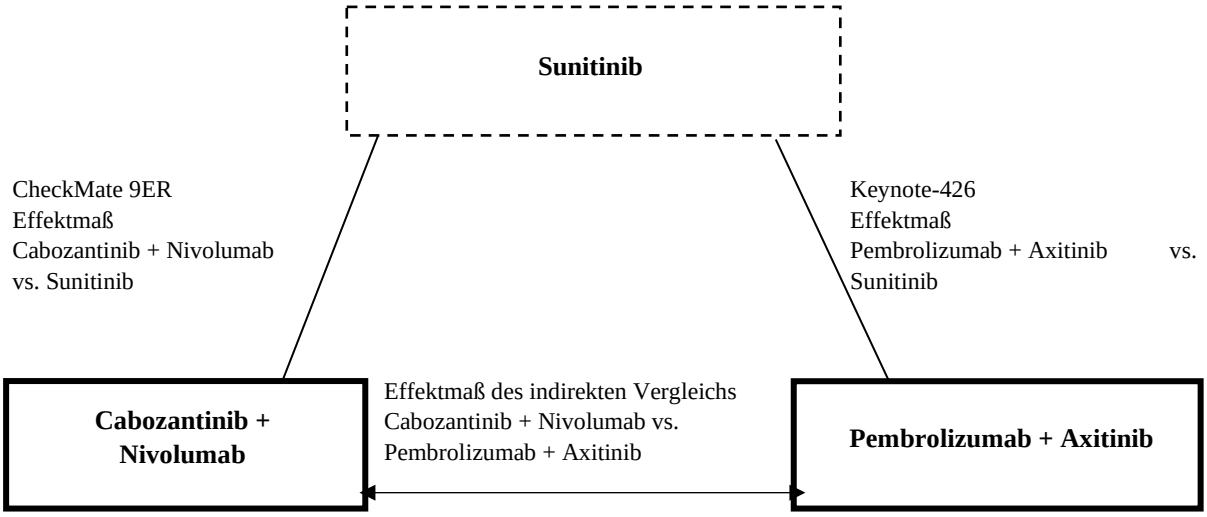
Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-126: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention (Cabozantinib + Nivolumab)	Sunitinib	Pembrolizumab + Axitinib
1	CheckMate 9ER	●	●	
1	Keynote-426		●	●

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.



Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-127: Operationalisierung von Verträglichkeit

Studie	Operationalisierung
CheckMate 9ER	Ein unerwünschtes Ereignis (UE) ist definiert als jedes neue unerwünschte medizinische Ereignis oder die Verschlechterung eines bereits bestehenden medizinischen Zustands bei einem Patienten bei einer klinischen Untersuchung, dem ein Studienmedikament verabreicht wurde, und das nicht notwendigerweise in einem kausalen Zusammenhang mit dieser Behandlung steht. Ein UE kann daher jedes ungünstige und unbeabsichtigte Anzeichen (wie z. B. ein abnormaler Laborbefund), Symptom oder Krankheit sein, das zeitlich mit der Anwendung des Studienmedikaments zusammenhängt, unabhängig davon, ob ein Zusammenhang mit dem Studienmedikament angenommen wird oder nicht. In der CheckMate 9ER-Studie wurden UEs gemäß CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) v4.0 berichtet und nach Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 22.1 kodiert. UEs wurden verfolgt, bis die Toxizität abklang, zum Ausgangswert zurückkehrte oder als irreversibel eingestuft wurde. Alle Sicherheitsanalysen werden mit Daten der Sicherheits-Population für die Datenschnitte vom 30.03.2020 und vom 10.09.2020 jeweils für eine Nachbeobachtungszeit von 30 Tagen und 100 Tagen durchgeführt. In die Sicherheits-Population werden alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten, aufgenommen. Für den indirekten Vergleich wird die Verträglichkeit in den Subpopulationen D1 (IMDC Risikoprofil 0) und D2 (IMDC Risikoprofil ≥ 1) wie folgt operationalisiert und analysiert: o Zeit bis zum ersten UE o Zeit bis zum ersten SUE. Ein SUE laut Studienbericht musste mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllen: • Führte zum Tod • War unmittelbar lebensbedrohlich • Führte zur Hospitalisierung oder zur Verlängerung einer laufenden Hospitalisierung um ≥ 24 Stunden

Studie	Operationalisierung
	• Führt zu anhaltender oder signifikanter Behinderung/Unfähigkeit • War eine angeborene Anomalie und Geburtsdefekt • War ein wichtiges medizinisches Ereignis, das zwar nicht unmittelbar lebensbedrohlich war, oder zum Tod oder einer Hospitalisierung führte, jedoch basierend auf geeigneter medizinsicher Einschätzung als SUE bewertet wurde, da es den Patienten gefährdete oder medizinische oder operative Eingriffe benötigte, um die oben genannten Folgen zu verhindern. o Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) o Zeit bis zu UE, die zum Therapieabbruch führen Es werden UE, SUE, schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung der UE, die mit der Progression der Grunderkrankung zusammenhängen, dargestellt. UE, die mit der Progression der Grunderkrankung zusammenhängen, sind Progression bösartiger Neubildungen, Metastasen im Zentralnervensystem, Knochenmetastasen.
Keynote-426	Ein unerwünschtes Ereignis (UE) ist definiert als jedes neue unerwünschte medizinische Ereignis oder die Verschlechterung eines bereits bestehenden medizinischen Zustands bei einem Patienten bei einer klinischen Untersuchung, dem ein Studienmedikament verabreicht wurde, und das nicht notwendigerweise in einem kausalen Zusammenhang mit dieser Behandlung steht. Ein UE kann daher jedes ungünstige und unbeabsichtigte Anzeichen (wie z. B. ein abnormaler Laborbefund), Symptom oder Krankheit sein, das zeitlich mit der Anwendung des Studienmedikaments zusammenhängt, unabhängig davon, ob ein Zusammenhang mit dem Studienmedikament angenommen wird oder nicht. In der Keynote-426-Studie wurden UEs gemäß CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) v4.0 berichtet und nach Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 21.0 kodiert. UEs wurden 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung berichtet. SUEs wurden 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung oder bis zum Beginn einer neuen Krebstherapie berichtet, je nachdem, was zuerst eintrat. Alle Sicherheitsanalysen werden mit Daten der Sicherheits-Population für den Datenschnitt vom 02.01.2019 jeweils für eine Nachbeobachtungszeit von 30 Tagen bzw. 90 Tagen für SUE durchgeführt. In die Sicherheits-Population werden alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten, aufgenommen. Für den indirekten Vergleich wird die Verträglichkeit in den Subpopulationen D1 (IMDC Risikoprofil 0) und D2 (IMDC Risikoprofil ≥ 1) wie folgt operationalisiert und analysiert: o Zeit bis zum ersten UE o Zeit bis zum ersten SUE. Ein SUE laut Studienbericht musste mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllen: • Führte zum Tod • War unmittelbar lebensbedrohlich • Führte zur Hospitalisierung oder zur Verlängerung einer laufenden Hospitalisierung • Führt zu anhaltender oder signifikanter Behinderung/Unfähigkeit • War eine angeborene Anomalie und Geburtsdefekt • War ein anderes wichtiges medizinisches Ereignis o Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) o Zeit bis zu UE, die zum Therapieabbruch führen

Studie	Operationalisierung
	Es werden UE, SUE, schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung der UE, die mit der Progression der Grunderkrankung zusammenhängen, dargestellt. UE, die mit der Progression der Grunderkrankung zusammenhängen, sind „Progression einer Neubildung“, „Progression einer bösartigen Neubildung“ und „Progression einer Erkrankung“.
Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; IMAE: Immunvermitteltes unerwünschtes Ereignis; IMDC: International Metastatic RCC Database Consortium; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred term; RCC: Nierenzellkarzinom; SOC: Systemorganklasse; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-128: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Verträglichkeit in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CheckMate 9ER	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
Keynote-426	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
Abkürzungen: ITT: Intention to treat.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

CheckMate 9ER

Bei der CheckMate 9ER-Studie handelt es sich um eine offene Studie, in der die Patienten und die Prüfärzte bezüglich der Gruppenzuteilung nicht verblindet waren. Alle Sicherheitsanalysen wurden auf Basis der Sicherheits-Population durchgeführt, deren Patienten mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Die Sicherheits-Population schließt in beiden Armen mehr als 95 % der ITT-Population ein, weshalb das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt ist. Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte. Unter Betrachtung der endpunktspezifischen und endpunktübergreifenden Aspekte wird das Verzerrungspotential als hoch eingestuft.

Keynote-426

Bei der Keynote-426-Studie handelt es sich um eine offene Studie, in der die Patienten und die Prüfärzte bezüglich der Gruppenzuteilung nicht verblindet waren. Alle Sicherheitsanalysen wurden auf Basis der Sicherheits-Population durchgeführt, deren Patienten mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte. Unter Betrachtung der endpunktspezifischen und endpunktübergreifenden Aspekte wird das Verzerrungspotential als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-129: Ergebnisse für Verträglichkeit (ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung) aus RCT für indirekte Vergleiche; Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab vs. Sunitinib

Studie/ Datenschnitt	Cabozantinib+Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
CheckMate 9ER (CA2099ER)								
Datenschnitt vom 10.09.2020, Sicherheits-Population								
Nachverfolgungsperiode: 30 Tage								
Subpopulation D1								
Zeit bis zum ersten UE	74	74 (100,0)	0,46 [0,26; 0,49]	71	71 (100,0)	0,39 [0,33; 0,49]	0,8761	0,98 [0,70; 1,37]
Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	74	58 (78,4)	3,24 [2,40; 8,08]	71	51 (71,8)	3,68 [2,07; 5,68]	0,9044	0,98 [0,67; 1,43]
Zeit bis zu UE, die zum Therapieabbruch führten	74	24 (32,4)	n. e. [21,95; n. e.]	71	9 (12,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0199	2,42 [1,12; 5,22]
Subpopulation D2								
Zeit bis zum ersten UE	246	245 (99,6)	0,46 [0,43; 0,49]	249	246 (98,8)	0,36 [0,33; 0,43]	0,0241	0,81 [0,68; 0,98]
Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	246	190 (77,2)	4,37 [2,79; 5,78]	249	176 (70,7)	2,76 [2,10; 4,40]	0,1768	0,86 [0,70; 1,06]

Studie/ Datenschnitt	Cabozantinib+Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
Zeit bis zu UE, die zum Therapieabbruch führten	246	74 (30,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	249	41 (16,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0538	1,46 [0,99; 2,15]
Intermediäres Risiko (IMDC-Score 1 – 2)								
Zeit bis zum ersten UE	185	184 (99,5)	0,46 [0,43; 0,49]	183	181 (98,9)	0,36 [0,33; 0,43]	0,0156	0,78 [0,63; 0,96]
Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	185	142 (76,8)	5,09 [3,22; 6,67]	183	128 (69,9)	3,15 [2,10; 5,55]	0,2736	0,87 [0,69; 1,11]
Zeit bis zu UE, die zum Therapieabbruch führten	185	54 (29,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	183	27 (14,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0326	1,65 [1,04; 2,62]
Ungünstiges Risiko (IMDC-Score 3 – 6)								
Zeit bis zum ersten UE	61	61 (100,0)	0,46 [0,43; 0,49]	66	65 (98,5)	0,41 [0,26; 0,53]	0,9987	1,00 [0,70; 1,43]
Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	61	48 (78,7)	2,40 [1,54; 4,67]	66	48 (72,7)	2,50 [0,72; 5,68]	0,4788	0,86 [0,57; 1,29]
Zeit bis zu UE, die zum Therapieabbruch führten	61	20 (32,8)	n. e. [22,01; n. e.]	66	14 (21,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,7813	1,10 [0,55; 2,22]
Nachverfolgungsperiode: 100 Tage								
Subpopulation D1								
Zeit bis zum ersten schwerwiegenden UE (SUE)	74	36 (48,6)	18,89 [12,65; n.e.]	71	21 (29,6)	n. e. [24,61; n. e.]	0,0583	1,69 [0,98; 2,91]
Subpopulation D2								
Zeit bis zum ersten schwerwiegenden UE (SUE)	246	124 (50,4)	16,82 [12,22; 23,66]	249	110 (44,2)	19,25 [11,20; n. e.]	0,4008	0,89 [0,69; 1,16]
Intermediäres Risiko (IMDC-Score 1 – 2)								
Zeit bis zum ersten schwerwiegenden UE (SUE)	185	92 (49,7)	19,22 [12,09; n. e.]	183	72 (39,3)	n. e. [15,21; n. e.]	0,6353	1,08 [0,79; 1,47]

Studie/ Datenschnitt	Cabozantinib+Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
Ungünstiges Risiko (IMDC-Score 3 – 6)								
Zeit bis zum ersten schwerwiegenden UE (SUE)	61	32 (52,5)	14,13 [7,16; n. e.]	66	38 (57,6)	5,68 [2,50; 19,25]	0,0446	0,61 [0,38; 0,99]

[1]: Median und 95 % KI wurden mittels eines unstratifizierten Produkt-Limit-Schätzer-Überlebensmodell geschätzt.

[2]: Der P-Wert basiert auf einem stratifizierten Log-Rank-Test nach PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt) und Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für Subpopulation D1) bzw. nach IMDC-Prognose-Risiko-Score (1 – 2, 3 –6), PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt) und Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für Subpopulation D2).

[3]: Die Hazard Ratio basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate), stratifiziert nach PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt) und Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für Subpopulation D1) bzw. nach IMDC-Prognose-Risiko-Score (1 – 2, 3 –6), PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt) und Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für Subpopulation D2) und war relativ zur Sunitinib-Gruppe mit < 1 zugunsten der Cabozantinib + Nivolumab-Gruppe.

Abkürzungen: CTCAE: Common terminology criteria for adverse events; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl, n. e.: nicht erreicht; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Die nachfolgend beschriebenen Ergebnisse zum Endpunkt UE ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung beziehen sich auf Datenschnitt vom 10. September 2020. Da in der Studie Keynote-426 für unerwünschte Ereignisse Daten für eine Nachverfolgungsdauer von 30 Tagen und für schwerwiegende UE nur von 90 Tagen verfügbar sind, wird für die Studie CheckMate-9ER für die Endpunkte UE, schwere UE (CTCAE-Gras ≥ 3) und UE, die zum Therapieabbruch führen, eine Nachverfolgungsdauer von 30 Tagen und für SUE eine Nachverfolgungsdauer von 100 Tagen gewählt, um eine möglichst gute Vergleichbarkeit zu erreichen.

In Subpopulation D1 trat bis zum 10. September 2020 bei 74 Patienten (100 %) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und 71 Patienten (100 %) im Sunitinib-Arm mindestens ein UE ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung auf. Somit war der Anteil an Patienten mit Ereignis zwar vergleichbar, jedoch war die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten UE im Cabozantinib + Nivolumab-Arm mit 0,46 [0,26; 0,49] Monaten länger als im Sunitinib-Arm mit 0,39 [0,33; 0,49] Monaten. Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich somit im Cabozantinib +Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine Reduktion des Risikos für das Auftreten eines UE um 2 % (HR [95%-KI]: 0,98 [0,70; 1,37]). Abbildung 253 stellt die Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE für den Datenschnitt vom 10.09.2020 dar.

In Subpopulation D2 trat bis zum 10. September 2020 bei 245 Patienten (99,6 %) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und 246 Patienten (98,8 %) im Sunitinib-Arm mindestens ein UE ohne

Erfassung der Progression der Grunderkrankung auf. Somit war der Anteil an Patienten mit Ereignis zwar vergleichbar, jedoch war die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten UE im Cabozantinib + Nivolumab-Arm mit 0,46 [0,43; 0,49] Monaten länger als im Sunitinib-Arm mit 0,36 [0,33; 0,43] Monaten. Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich somit im Cabozantinib +Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine signifikante Reduktion des Risikos für das Auftreten eines UE um 19 % (HR [95%-KI]: 0,81 [0,68; 0,98]). Abbildung 254 stellt die Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE für den Datenschnitt vom 10.09.2020 dar.

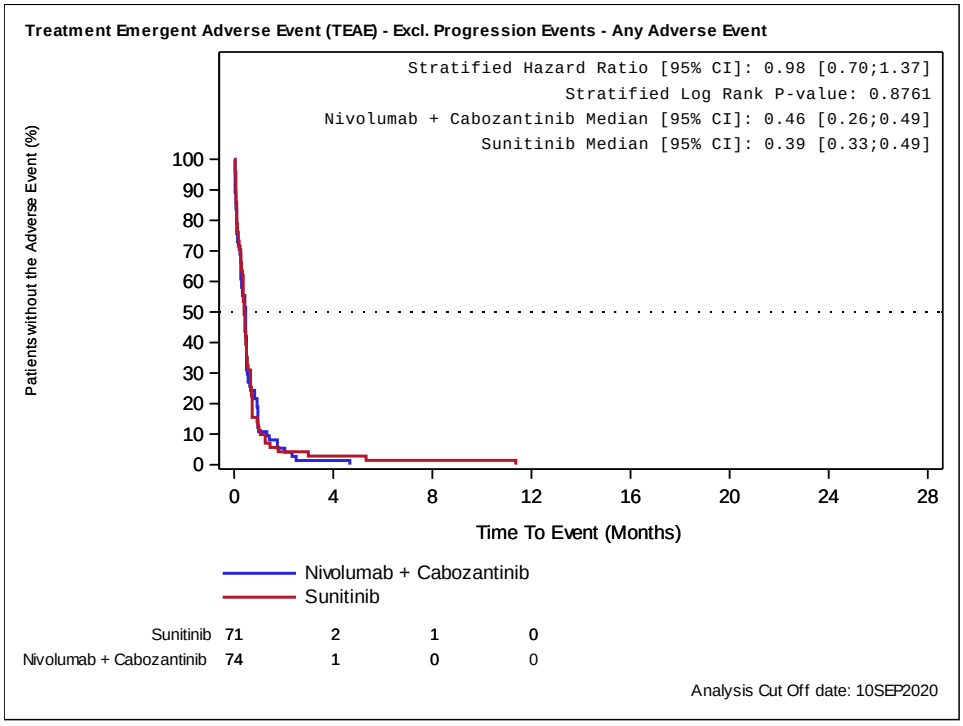


Abbildung 253: Kaplan-Meier-Plot für UE ohne Erfassung der Grunderkrankung mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D1

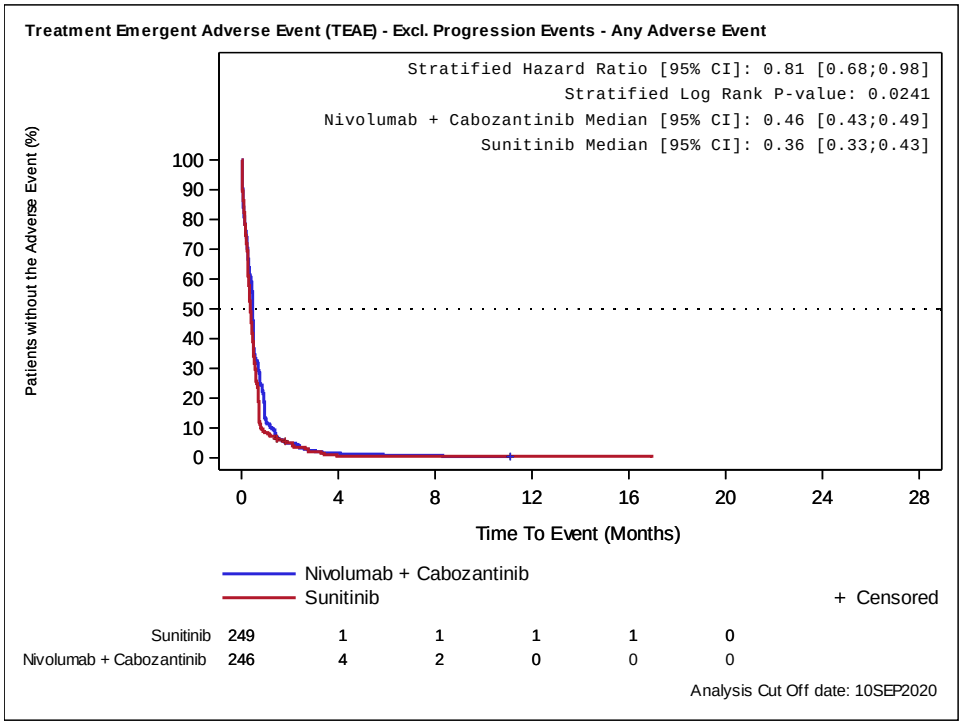


Abbildung 254: Kaplan-Meier-Plot für UE ohne Erfassung der Grunderkrankung mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D2

SUE ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung

In Subpopulation D1 trat bis zum 10. September 2020 bei 36 Patienten (48,6 %) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und 21 Patienten (29,6 %) im Sunitinib-Arm mindestens ein SUE ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung auf. Somit war der Anteil an Patienten mit Ereignis für die Kombinationstherapie höher und die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten SUE im Cabozantinib + Nivolumab-Arm mit 18,33 [14,16; 23,66] Monaten kürzer als im Sunitinib-Arm mit n. e. [24,61; n. e.] Monaten. Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich somit im Cabozantinib +Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine Erhöhung des Risikos für das Auftreten eines SUE um 69 % (HR [95%-KI]: 1,69 [0,98; 2,91]) bei einer Nachverfolgung um 100 Tage. Abbildung 255 stellt die Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten SUE für den Datenschnitt vom 10.09.2020 dar.

In Subpopulation D2 trat bis zum 10. September 2020 bei 124 Patienten (50,4 %) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und 110 Patienten (44,2 %) im Sunitinib-Arm mindestens ein SUE ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung auf. Somit war der Anteil an Patienten mit Ereignis für die Kombinationstherapie höher und die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten SUE im Cabozantinib + Nivolumab-Arm mit 16,82 [12,22; 23,66] Monaten kürzer als im Sunitinib-Arm mit 19,25 [11,20; n. e.] Monaten. Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich somit im Cabozantinib +Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine numerische Reduktion des Risikos für das Auftreten eines SUE um 11 % (HR [95%-KI]: 0,89 [0,69; 1,16]) bei einer Nachverfolgung um 100 Tage. Abbildung 256 stellt die Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten SUE für den Datenschnitt vom 10.09.2020 dar.

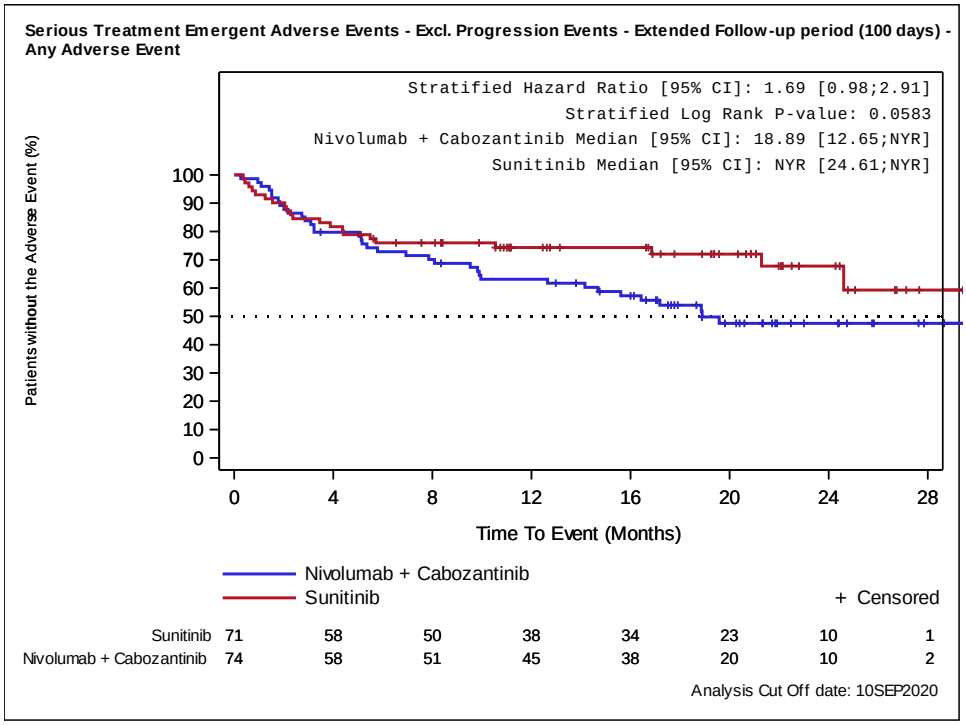


Abbildung 255: Kaplan-Meier-Plot für SUE ohne Erfassung der Grunderkrankung mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D1

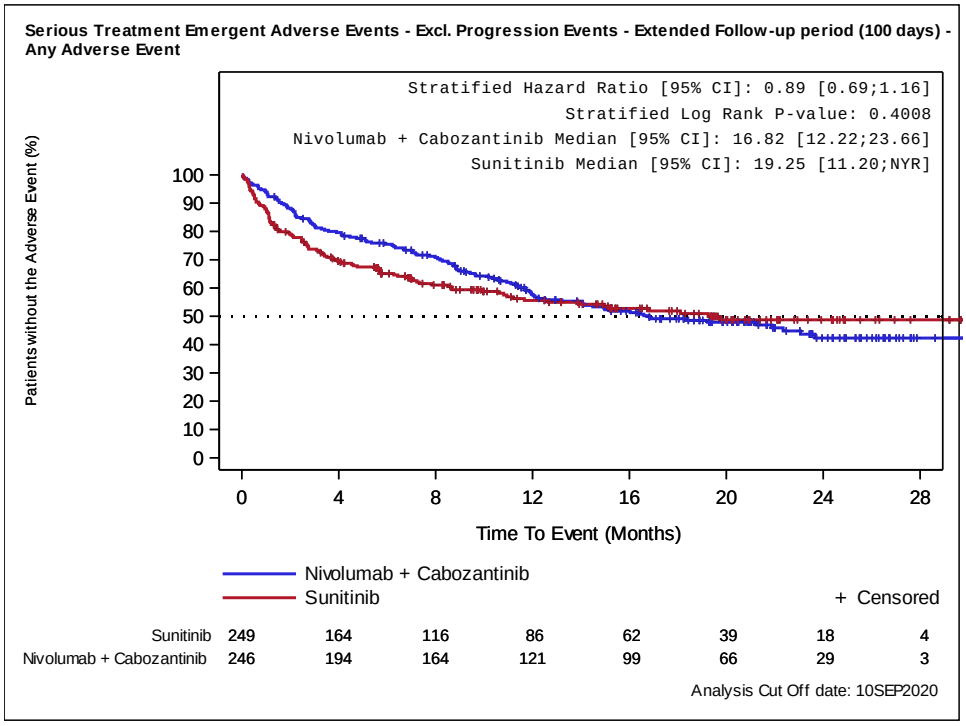


Abbildung 256: Kaplan-Meier-Plot für SUE ohne Erfassung der Grunderkrankung mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D2

Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung

In Subpopulation D1 trat bis zum 10. September 2020 bei 58 Patienten (78,4 %) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und 51 Patienten (71,8 %) im Sunitinib-Arm mindestens ein schweres UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung auf. Somit war der Anteil an Patienten mit Ereignis für die Kombinationstherapie zwar höher, jedoch die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm mit 3,24 [2,40; 8,08] Monaten kürzer als im Sunitinib-Arm mit 3,68 [2,07; 5,78] Monaten. Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich somit im Cabozantinib +Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine Reduktion des Risikos für das Auftreten eines schweres UE (CTCAE-Grad ≥ 3) um 1 % (HR [95%-KI]: 0,99 [0,68; 1,45]). Abbildung 257 stellt die Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) für den Datenschnitt vom 10.09.2020 dar.

In Subpopulation D2 trat bis zum 10. September 2020 bei 192 Patienten (78,0 %) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und 186 Patienten (74,4 %) im Sunitinib-Arm mindestens ein schweres UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung auf. Somit war der Anteil an Patienten mit Ereignis für die Kombinationstherapie zwar höher, die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm mit 4,37 [2,79; 5,78] Monaten jedoch länger als im Sunitinib-Arm mit 2,76 [2,10; 4,40] Monaten. Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich somit im Cabozantinib +Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine numerische Reduktion des Risikos für das

Auftreten eines schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) um 15 % (HR [95%-KI]: 0,85 [0,69; 1,04]). Abbildung 258 stellt die Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) für den Datenschnitt vom 10.09.2020 dar.

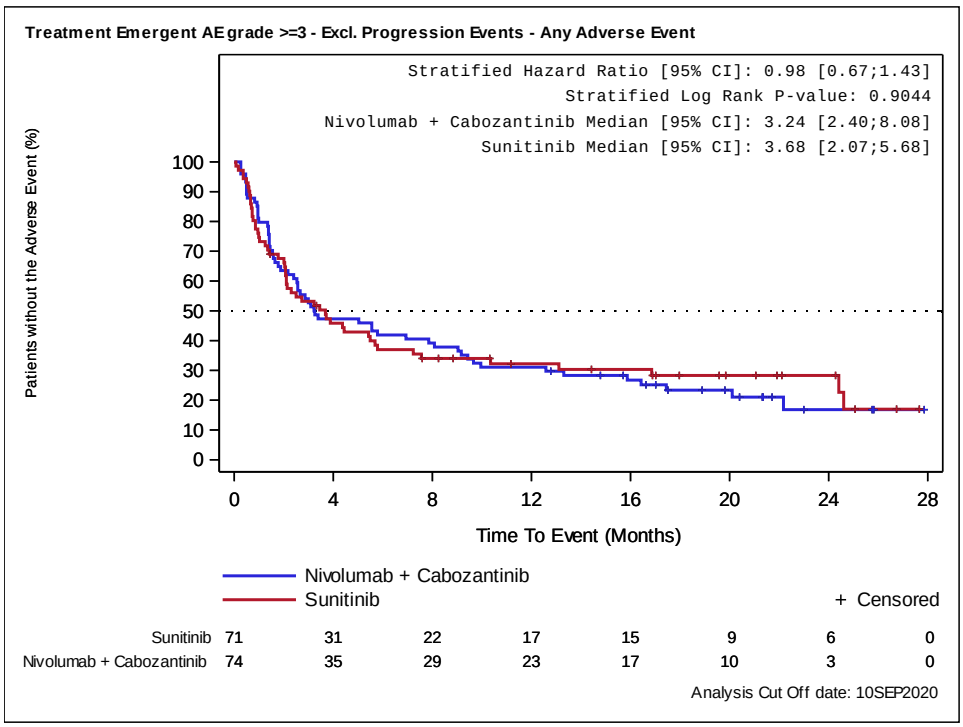


Abbildung 257: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ohne Erfassung der Grunderkrankung mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D1

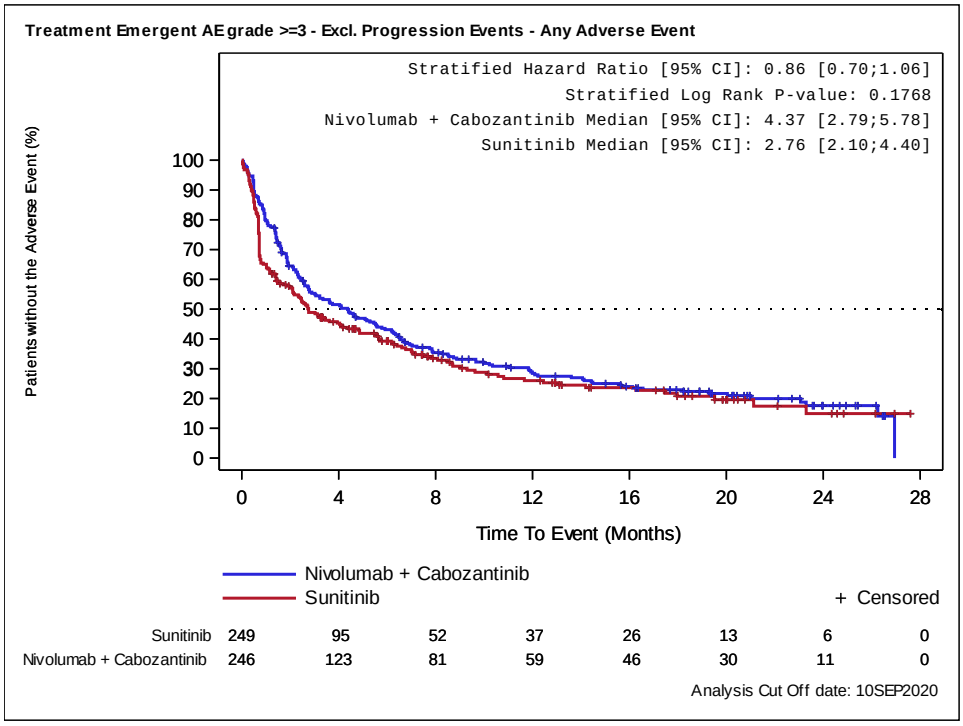


Abbildung 258: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ohne Erfassung der Grunderkrankung mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D2

UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung

In Subpopulation D1 trat bis zum 10. September 2020 bei 24 Patienten (32,4 %) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und 9 Patienten (12,7 %) im Sunitinib-Arm ein UE, das zum Therapieabbruch führt, ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung auf. Somit war der Anteil an Patienten mit Ereignis für die Kombinationstherapie höher und die mediane Zeit [95%-KI] bis zum UE, das zum Therapieabbruch führt, im Cabozantinib + Nivolumab-Arm mit n. e. [21,95; n. e.] Monaten kürzer als im Sunitinib-Arm mit n. e. [n. e.; n. e.] Monaten. Es ergab sich eine signifikante Erhöhung des Risikos für das Auftreten eines UE, das zum Therapieabbruch führt mit einer HR [95%-KI]: 2,42 [1,12; 5,22]. Abbildung 259 stellt die Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum UE, das zum Therapieabbruch führt, für den Datenschnitt vom 10.09.2020 dar.

In Subpopulation D2 trat bis zum 10. September 2020 bei 74 Patienten (30,1 %) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und 41 Patienten (16,5 %) im Sunitinib-Arm ein UE, das zum Therapieabbruch führt, ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung auf. Somit war der Anteil an Patienten mit Ereignis für die Kombinationstherapie höher. Die mediane Zeit [95%-KI] bis zum UE, das zum Therapieabbruch führt, war in beiden Armen jeweils n. e. [n. e.; n. e.] Monate. Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich somit im Cabozantinib +Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine Erhöhung des Risikos für das Auftreten eines UE, das zum Therapieabbruch führt, um 46 % (HR [95%-KI]: 1,46

[0,99; 2,15]). Abbildung 260 stellt die Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum UE, das zum Therapieabbruch führt, für den Datenschnitt vom 10.09.2020 dar.

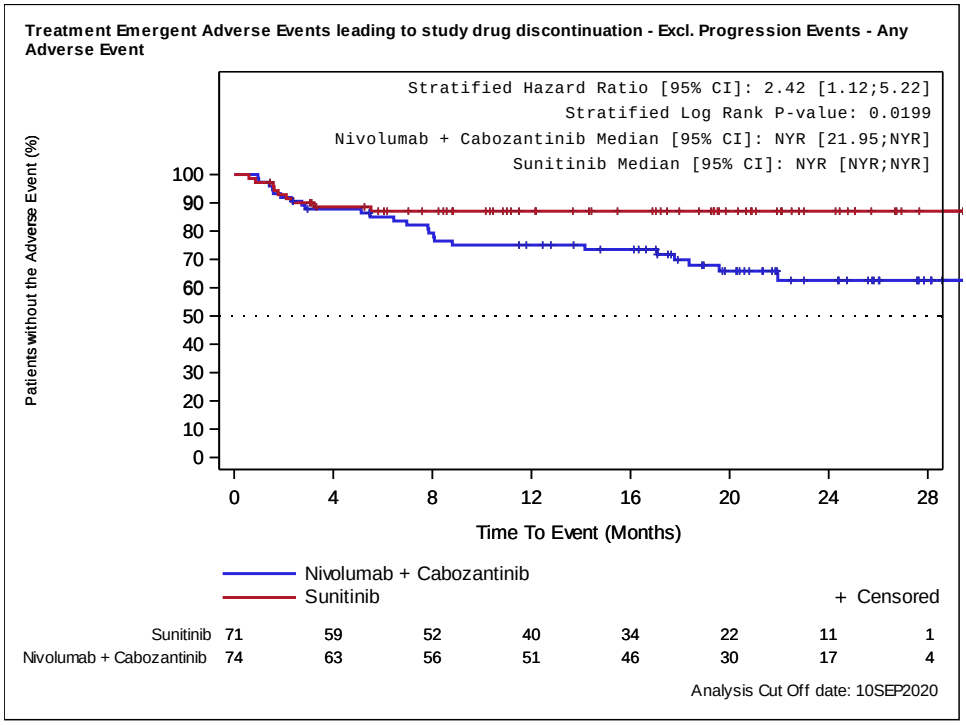


Abbildung 259: Kaplan-Meier-Plot für UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung der Grunderkrankung mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D1

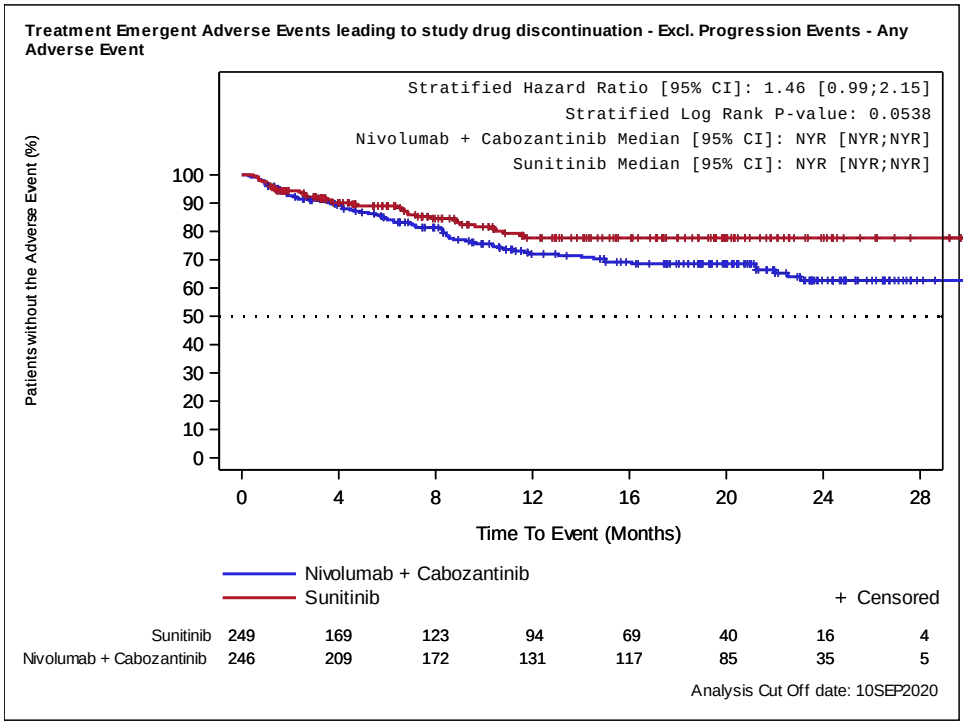


Abbildung 260: Kaplan-Meier-Plot für UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung der Grunderkrankung mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D2

Tabelle 4-130: Ergebnisse für Verträglichkeit (ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung) aus RCT für indirekte Vergleiche; Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib vs. Sunitinib

Studie/ Datenschnitt	Pembrolizumab+Axitinib			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Wochen	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Wochen	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
Keynote-426								
Datenschnitt vom 02.01.2019, Sicherheits-Population								
Nachverfolgungsperiode: 30 Tage								
Subpopulation D1								
Zeit bis zum ersten UE	137	136 (99,3)	0,7 [0,6; 1,1]	130	130 (100,0)	1,3 [1,1; 1,6]	0,472	1,09 [0,86; 1,39]
Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	137	112 (81,8)	12,0 [9,1; 15,9]	130	95 (73,1)	10,1 [6,1; 16,1]	0,503	1,10 [0,83; 1,45]
Zeit bis zu UE, die zum Therapieabbruch führten	137	55 (40,1)	n. e. [60,4; n. e.]	130	19 (14,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	< 0,001	3,01 [1,79; 5,07]

Studie/ Datenschnitt	Pembrolizumab+Axitinib			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Wochen	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Wochen	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
Subpopulation D2								
Zeit bis zum ersten UE	292	286 (97,9)	keine Angaben	295	295 (100,0)	keine Angaben	keine Angaben	0,84 [0,71; 0,99]
Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	292	228 (78,1)	keine Angaben	295	220 (74,6)	keine Angaben	keine Angaben	0,90 [0,75; 1,08]
Zeit bis zu UE, die zum Therapieabbruch führten	292	87 (29,8)	keine Angaben	295	44 (14,9)	keine Angaben	keine Angaben	1,82 [1,26; 2,63]
Intermediäres Risiko (IMDC-Score 1 – 2)								
Zeit bis zum ersten UE	237	234 (98,7)	1,1 [1,0; 1,3]	243	243 (100,0)	1,4 [1,3; 1,7]	0,253	0,90 [0,75; 1,08]
Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	237	186 (78,5)	15,7 [12,0; 19,1]	243	176 (72,4)	10,9 [8,6; 16,3]	0,848	0,98 [0,80; 1,20]
Zeit bis zu UE, die zum Therapieabbruch führten	237	72 (30,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	243	34 (14,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	< 0,001	2,05 [1,36; 3,08]
Ungünstiges Risiko (IMDC-Score 3 – 6)								
Zeit bis zum ersten UE	55	52 (94,5)	1,0 [0,4; 2,0]	52	52 (100,0)	1,1 [0,7; 1,4]	0,017	0,60 [0,40; 0,91]
Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	55	42 (76,4)	11,6 [7,1; 19,0]	52	44 (84,6)	4,3 [2,6; 9,6]	0,022	0,60 [0,39; 0,93]
Zeit bis zu UE, die zum Therapieabbruch führten	55	15 (27,3)	n. e. [46,6; n. e.]	52	10 (19,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,728	1,15 [0,51; 2,59]
Nachverfolgungsperiode: 90 Tage								
Subpopulation D1								
Zeit bis zum ersten schwerwiegenden UE (SUE)	137	60 (43,8)	96,4 [65,3; n. e.]	130	32 (24,6)	n. e. [105,1; n. e.]	0,002	1,98 [1,29; 3,04]
Subpopulation D2								
Zeit bis zum ersten schwer-	292	136 (46,6)	keine Angaben	295	116 (39,3)	keine Angaben	keine Angaben	1,08 [0,84; 1,39]

Studie/ Datenschnitt	Pembrolizumab+Axitinib			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Wochen	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Wochen	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
wiegenden UE (SUE)								
Intermediäres Risiko (IMDC-Score 1 – 2)								
Zeit bis zum ersten schwerwiegenden UE (SUE)	237	107 (45,1)	81,0 [61,4; n. e.]	243	91 (37,4)	n. e. [69,1; n. e.]	0,357	1,14 [0,86; 1,51]
Ungünstiges Risiko (IMDC-Score 3 – 6)								
Zeit bis zum ersten schwerwiegenden UE (SUE)	55	29 (52,7)	40,6 [13,1; n. e.]	52	25 (48,1)	42,4 [8,1; n. e.]	0,644	0,88 [0,51; 1,51]

[1]: Median und 95 % KI wurden mittels eines Produkt-Limit-Schätzer-Überlebensmodell geschätzt.

[2]: Der p-Wert basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate); zweiseitiger p-Wert (Wald Test).

[3]: Die Hazard Ratio basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate).

Abkürzungen: CTCAE: Common terminology criteria for adverse events; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl, n. e.: nicht erreicht; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Die nachfolgend beschriebenen Ergebnisse zum Endpunkt UE ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung beziehen sich auf Datenschnitt vom 02.01.2019. Für die Studie Keynote-426 sind Daten für unerwünschte Ereignisse für eine Nachverfolgungsdauer von 30 Tagen und nur für schwerwiegende UE von 90 Tagen verfügbar.

In Subpopulation D1 trat bis zum 02.01.2019 bei 136 Patienten (99,3 %) im Pembrolizumab + Axitinib-Arm und 130 Patienten (100 %) im Sunitinib-Arm mindestens ein UE ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung auf. Somit war der Anteil an Patienten mit Ereignis zwar vergleichbar, jedoch war die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten UE im Pembrolizumab + Axitinib-Arm mit 0,7 [0,6; 1,1] Wochen kürzer als im Sunitinib-Arm mit 1,3 [1,1; 1,6] Wochen. Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich somit im Pembrolizumab + Axitinib-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine numerische Erhöhung des Risikos für das Auftreten eines UE um 9 % (HR [95%-KI]: 1,09 [0,86; 1,39]).

In Subpopulation D2 trat bis zum 02.01.2019 bei 286 Patienten (97,9 %) im Pembrolizumab + Axitinib-Arm und 295 Patienten (100 %) im Sunitinib-Arm mindestens ein UE ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung auf. Somit war der Anteil an Patienten mit Ereignis vergleichbar. Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich im Pembrolizumab + Axitinib-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine signifikante Reduktion des Risikos für das Auftreten eines UE um 16 % (HR [95%-KI]: 0,84 [0,71; 0,99]).

SUE ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung

In Subpopulation D1 trat bis zum 02.01.2019 bei 60 Patienten (43,8 %) im Pembrolizumab + Axitinib-Arm und 32 Patienten (24,6 %) im Sunitinib-Arm mindestens ein SUE ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung auf. Somit war der Anteil an Patienten mit Ereignis für die Kombinationstherapie höher und die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten SUE im Pembrolizumab + Axitinib-Arm mit 96,4 [65,3; n. e.] Wochen kürzer als im Sunitinib-Arm mit n. e. [105,1; n. e.] Wochen. Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich somit im Pembrolizumab + Axitinib-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine signifikante Erhöhung des Risikos für das Auftreten eines SUE um 98 % (HR [95%-KI]: 1,98 [1,29; 3,04]) bei einer Nachverfolgung um 90 Tage.

In Subpopulation D2 trat bis zum 02.01.2019 bei 136 Patienten (46,6 %) im Pembrolizumab + Axitinib-Arm und 116 Patienten (39,3 %) im Sunitinib-Arm mindestens ein SUE ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung auf. Somit war der Anteil an Patienten mit Ereignis für die Kombinationstherapie höher. Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich im Pembrolizumab + Axitinib-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine numerische Erhöhung des Risikos für das Auftreten eines SUE um 8 % (HR [95%-KI]: 1,08 [0,84; 1,39]) bei einer Nachverfolgung um 90 Tage.

Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung

In Subpopulation D1 trat bis zum 02.01.2019 bei 112 Patienten (81,8 %) im Pembrolizumab + Axitinib-Arm und 95 Patienten (73,1 %) im Sunitinib-Arm mindestens ein schweres UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung auf. Somit war der Anteil an Patienten mit Ereignis für die Kombinationstherapie höher und die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) im Pembrolizumab + Axitinib-Arm mit 12,0 [9,1; 15,9] Wochen länger als im Sunitinib-Arm mit 10,1 [6,1; 16,1] Wochen. Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich somit im Pembrolizumab + Axitinib-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine numerische Erhöhung des Risikos für das Auftreten eines schweres UE (CTCAE-Grad ≥ 3) um 10 % (HR [95%-KI]: 1,10 [0,83; 1,45]).

In Subpopulation D2 trat bis zum 02.01.2019 bei 228 Patienten (78,1 %) im Pembrolizumab + Axitinib-Arm und 220 Patienten (74,6 %) im Sunitinib-Arm mindestens ein schweres UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung auf. Somit war der Anteil an Patienten mit Ereignis für die Kombinationstherapie höher. Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich im Pembrolizumab + Axitinib-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine numerische Reduktion des Risikos für das Auftreten eines schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) um 10 % (HR [95%-KI]: 0,90 [0,75; 1,08]).

UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung

In Subpopulation D1 trat bis zum 02.01.2019 bei 55 Patienten (40,1 %) im Pembrolizumab + Axitinib-Arm und 19 Patienten (14,6 %) im Sunitinib-Arm ein UE, das zum Therapieabbruch führt, ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung auf. Somit war

der Anteil an Patienten mit Ereignis für die Kombinationstherapie höher und die mediane Zeit [95%-KI] bis zum UE, das zum Therapieabbruch führt, im Pembrolizumab + Axitinib-Arm mit n. e. [60,4; n. e.] Wochen kürzer als im Sunitinib-Arm mit n. e. [n. e.; n. e.] Wochen. Es ergab sich eine signifikante Erhöhung des Risikos für das Auftreten eines UE, das zum Therapieabbruch führt mit einer HR [95%-KI]: 3,01 [1,79; 5,07].

In Subpopulation D2 trat bis zum 02.01.2019 bei 87 Patienten (29,8 %) im Pembrolizumab + Axitinib-Arm und 44 Patienten (14,9 %) im Sunitinib-Arm ein UE, das zum Therapieabbruch führt, ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung auf. Somit war der Anteil an Patienten mit Ereignis für die Kombinationstherapie höher. Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich im Pembrolizumab + Axitinib-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine signifikante Erhöhung des Risikos für das Auftreten eines UE, das zum Therapieabbruch führt, um 18 % (HR [95%-KI]: 1,82 [1,26; 2,63]).

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da sowohl für den Vergleich Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab vs. Sunitinib als auch für Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib vs. Sunitinib nur jeweils eine Studie vorlag wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Indirekter Vergleich

Tabelle 4-131: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für Verträglichkeit (ohne Berücksichtigung von Progressionsereignissen); Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab vs. Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib

	Cabozantinib + Nivolumab vs. Sunitinib	**Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib**	**Cabozantinib + Nivolumab vs. Pembrolizumab + Axitinib**
Jeweils 30 Tage Nachverfolgung			
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis			
Subpopulation D1			
HR [95 % KI]	0,98 [0,70; 1,37]	1,09 [0,86; 1,39]	0,90 [0,60; 1,36]
Subpopulation D2			
HR [95 % KI]	0,81 [0,68; 0,98]	0,84 [0,71; 0,99]	0,96 [0,75; 1,23]
Intermediäres Risiko (IMDC-Score 1 – 2)			
HR [95 % KI]	0,78 [0,63; 0,96]	0,90 [0,75; 1,08]	0,87 [0,66; 1,15]
Ungünstiges Risiko (IMDC-Score 3 – 6)			
HR [95 % KI]	1,00 [0,70; 1,43]	0,60 [0,40; 0,91]	1,67 [0,97; 2,87]
Zeit bis zum ersten schweren unerwünschten Ereignis (CTCAE-Grad ≥ 3)			
Subpopulation D1			
HR [95 % KI]	0,98 [0,67; 1,43]	1,10 [0,83; 1,45]	0,89 [0,56; 1,43]
Subpopulation D2			
HR [95 % KI]	0,86 [0,70; 1,06]	0,90 [0,75; 1,08]	0,96 [0,72; 1,26]
Intermediäres Risiko (IMDC-Score 1 – 2)			
HR [95 % KI]	0,87 [0,69; 1,11]	0,98 [0,80; 1,20]	0,89 [0,65; 1,49]
Ungünstiges Risiko (IMDC-Score 3 – 6)			
HR [95 % KI]	0,86 [0,57; 1,29]	0,60 [0,39; 0,93]	1,43 [0,79; 2,60]
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis, das zum Therapieabbruch führt			
Subpopulation D1			
HR [95 % KI]	2,42 [1,12; 5,22]	3,01 [1,79; 5,07]	0,80 [0,32; 2,04]
Subpopulation D2			
HR [95 % KI]	1,46 [0,99; 2,15]	1,82 [1,26; 2,63]	0,80 [0,47; 1,37]
Intermediäres Risiko (IMDC-Score 1 – 2)			
HR [95 % KI]	1,65 [1,04; 2,62]	2,05 [1,36; 3,08]	0,80 [0,43; 1,49]
Ungünstiges Risiko (IMDC-Score 3 – 6)			
HR [95 % KI]	1,10 [0,55; 2,22]	1,15 [0,51; 2,59]	0,96 [0,33; 2,79]

	Cabozantinib + Nivolumab vs. Sunitinib	**Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib**	**Cabozantinib + Nivolumab vs. Pembrolizumab + Axitinib**
100 Tage Nachverfolgung für Cabozantinib + Nivolumab vs. Sunitinib / 90 Tage Nachverfolgung für Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib			
Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis			
Subpopulation D1			
HR [95 % KI]	1,69 [0,98; 2,91]	1,98 [1,29; 3,04]	0,85 [0,43; 1,71]
Subpopulation D2			
HR [95 % KI]	0,89 [0,69; 1,16]	1,08 [0,84; 1,39]	0,82 [0,57; 1,18]
Intermediäres Risiko (IMDC-Score 1 – 2)			
HR [95 % KI]	1,08 [0,79; 1,47]	1,14 [0,86; 1,51]	0,95 [0,62; 1,44]
Ungünstiges Risiko (IMDC-Score 3 – 6)			
HR [95 % KI]	0,61 [0,38; 0,99]	0,88 [0,51; 1,51]	0,69 [0,34; 1,43]
Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall.			

Für unerwünschte Ereignisse, schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) und unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen, ist die Nachverfolgungsperiode für beide Vergleiche jeweils 30 Tage. Für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ist die Nachverfolgungsperiode für den Vergleich Cabozantinib + Nivolumab vs. Sunitinib 100 Tage, während sie für den Vergleich Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib 90 Tage ist.

Im indirekten Vergleich nach Bucher (Bucher et al. 1997) zeigte sich für keinen der Verträglichkeitsendpunkte (Unerwünschte Ereignisse, schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab gegenüber Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib (über den Brückenkomparator Sunitinib). Dies gilt für die Subpopulationen D1 und D2, sowie Patienten mit intermediärem Risiko (IMDC-Score 1 – 2) und ungünstigem Risiko (IMDC-Score 3 – 6).

Für unerwünschte Ereignisse lag das HR [95%-KI] von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab gegenüber Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib für die Subpopulation D1 bei 0,90 [0,60; 1,36], für Subpopulation D2 bei 0,96 [0,75; 1,23], für Patienten mit intermediärem Risiko (IMDC-Score 1 – 2) bei 0,87 [0,66; 1,15] und bei Patienten mit ungünstigem Risiko (IMDC-Score 3 – 6) bei 1,67 [0,97; 2,87].

Für schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) lag das HR [95%-KI] von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab gegenüber Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib für die Subpopulation D1 bei 0,89 [0,56; 1,43], für Subpopulation D2 bei 0,96 [0,72; 1,26], für Patienten mit intermediärem Risiko (IMDC-Score 1 – 2) bei 0,89 [0,65; 1,49] und bei Patienten mit ungünstigem Risiko (IMDC-Score 3 – 6) bei 1,43 [0,79; 2,60].

Für unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen, lag das HR [95%-KI] von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab gegenüber Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib für die Subpopulation D1 bei 0,80 [0,32; 2,04], für Subpopulation D2 bei 0,80 [0,47; 1,37], für Patienten mit intermediärem Risiko (IMDC-Score 1 – 2) bei 0,80 [0,43; 1,49] und bei Patienten mit ungünstigem Risiko (IMDC-Score 3 – 6) bei 0,96 [0,33; 2,79].

Für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse lag das HR [95%-KI] von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab gegenüber Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib für die Subpopulation D1 bei 0,85 [0,43; 1,71], für Subpopulation D2 bei 0,82 [0,57; 1,18], für Patienten mit intermediärem Risiko (IMDC-Score 1 – 2) bei 0,95 [0,62; 1,44] und bei Patienten mit ungünstigem Risiko (IMDC-Score 3 – 6) bei 0,69 [0,34; 1,43].

Da keine direkten Vergleichsstudien zwischen Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab und der zVT für die Subpopulationen D1 und D2 vorliegen, kann keine Konsistenzprüfung der direkten und indirekten Evidenz vorgenommen werden. Die Ergebnisse der Studien CheckMate 9ER und Keynote-426 sind gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da die Studien in mit Deutschland vergleichbaren westlichen Industrieländern und mit vergleichbaren Bevölkerungsgruppen durchgeführt wurden. Die Dosierung und der Behandlungsalgorithmus entsprachen jeweils den Vorgaben der für Deutschland relevanten Fachinformation.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.4 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Die Subgruppenanalysen der Studie CheckMate 9ER sind in Abschnitt 4.3.1.3.2 dargestellt. Für die Studie Keynote-426 sind für die beiden Subpopulationen D1 und D2 aus Publikationen (Powles et al. 2020) oder dem Nutzenbewertungsverfahren (G-BA 2020a, 2020c; IQWiG 2020b; MSD 2019) keine Daten verfügbar. Deshalb wird von der Darstellung von Subgruppenanalysen im indirekten Vergleich abgesehen.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nr.	Beschreibung	Referenz
1	Studienbericht der Studie CheckMate 9ER	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA 2020
2	Publikationen zur Studie CheckMate 9ER	Choueiri et al. 2020; Choueiri et al. 2021
3	Studienregistereinträge zur Studie CheckMate 9ER	ClinicalTrials.gov 2021; EU Clinical Trials Register 0000a; WHO ICTRP 2021a, 2021c
4	Publikationen zur Studie Keynote-426	Anonymus 2020; Powles et al. 2020; Rini et al. 2019
5	Studienregistereinträge zur Studie Keynote-426	ClinicalTrials.gov 2020; EU Clinical Trials Register 0000b; Merck Sharp & Dohme Corp., a Subsidiary of Merck & Co., Inc., NJ, USA 0000; WHO ICTRP 2020a, 2020b, 2021b
6	Unterlagen des Nutzenbewertungsverfahrens zu Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib	G-BA 2020a, 2020c; IQWiG 2020b; MSD 2019

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-132: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-133: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-134: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-135: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende***

Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). *Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-136: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	**<Mortalität>**	**<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-137: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Bei der für die Nutzenbewertung relevanten Studie CheckMate 9ER handelt es sich um eine randomisierte, offene, wirkstoffkontrollierte, multizentrische, Phase III-Studie mit den parallelen Gruppen Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab und Sunitinib, in der nicht-vorbehandelte Erwachsene mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem, intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil behandelt wurden. Nach G-BA Verfahrensordnung (2. Kapitel, 3. Abschnitt, § 11 Klassifizierung und Bewertung von Unterlagen) (G-BA 2020d) handelt es sich bei der CheckMate 9ER-Studie um einen Nachweis des Evidenzlevels Ib.

Die präspezifizierten Ein- und Ausschlusskriterien, die Charakteristika der Interventionen sowie die Studienpopulation in der Studie CheckMate 9ER sprechen für eine gute Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext (siehe Abschnitt 4.3.1.2). Es werden Endpunkte in den Kategorien Mortalität (Gesamtüberleben) und Morbidität (progressionsfreies Überleben, Gesamtansprechen), Lebensqualität (EQ-5D-3L und EQ-5D-VAS, FKSI-19 und FKSI-DRS) und Verträglichkeit (Zeit bis zum Auftreten eines UE) betrachtet. Diese Endpunkte sind in ihren Operationalisierungen valide und patientenrelevant (siehe Abschnitt 4.2.5.2). Für alle Endpunkte wurden die verfügbaren Datenschnitte vom 30.03.2020 und 10.09.2020 herangezogen. Generell zeigen die Auswertungen ähnliche Ergebnisse, was für eine hohe Robustheit und Sicherheit der Ergebnisse spricht.

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2) und für die Endpunkte Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben und Gesamtansprechen als niedrig und für die weiteren Endpunkte als hoch bewertet.

Unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe der CheckMate 9ER-Studie können die Ergebnisse der Studie als Hinweis für die Ableitung des Zusatznutzens von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab im Vergleich gegenüber Sunitinib bei nicht-vorbehandelten Erwachsenen mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom herangezogen werden.

Gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT (G-BA 2021) konnte für beide Subpopulationen D1 und D2 keine direkt vergleichende Studie identifiziert werden. Deshalb wurde für beide Patientengruppen jeweils ein indirekter Vergleich gegenüber Pembrolizumab + Axitinib über den Brückenkomparator Sunitinib durchgeführt. In den indirekten Vergleich wurden die Studie CheckMate 9ER und auf der Seite von Pembrolizumab + Axitinib die Studie Keynote-426 eingeschlossen. Bei der Studie Keynote-426 handelt es sich um eine randomisierte, offene,

wirkstoffkontrollierte, multizentrische, Phase III-Studie mit den parallelen Gruppen Pembrolizumab + Axitinib und Sunitinib, in der nicht-vorbehandelte Erwachsene mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem, intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil behandelt wurden. Nach G-BA Verfahrensordnung (2. Kapitel, 3. Abschnitt, § 11 Klassifizierung und Bewertung von Unterlagen) (G-BA 2020d) handelt es sich bei der CheckMate 9ER-Studie um einen Nachweis des Evidenzlevels Ib.

Die präspezifizierten Ein- und Ausschlusskriterien, die Charakteristika der Interventionen sowie die Studienpopulation in der Studie Keynote-426 sprechen für eine gute Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext (siehe Abschnitt 4.3.2.1.2.1). Es werden Endpunkte in den Kategorien Mortalität (Gesamtüberleben) und Morbidität (progressionsfreies Überleben) und Verträglichkeit (Zeit bis zum Auftreten eines UE) betrachtet. Diese Endpunkte sind in ihren Operationalisierungen valide und patientenrelevant (siehe Abschnitt 4.2.5.2). Für alle Endpunkte wurde der jeweils letzte Datenschnitt verwendet, für den Ergebnisse für die vom G-BA definierten Subpopulationen D1 und D2 vorlagen. Diese waren für die Endpunkte Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben der 06.01.2020 und für die Verträglichkeit der 02.01.2019.

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene (siehe Abschnitt 4.3.2.1.2.2) und für die Endpunkte Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben als niedrig und für die weiteren Endpunkte als hoch bewertet.

Insgesamt kann auf Grundlage der verfügbaren Evidenz für beide Subpopulationen D1 und D2 für alle Endpunkte ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*

- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Gemäß dem am 13. Januar 2021 stattgefundenen Beratungsgespräch hat der G-BA für Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab im vorliegenden Anwendungsgebiet Pembrolizumab + Axitinib als zVT in der Patientenpopulation mit günstigem Risiko und Pembrolizumab + Axitinib oder Nivolumab + Ipilimumab oder Avelumab + Axitinib (nur für ungünstiges Risiko) in der Patientenpopulation mit intermediärem und ungünstigem Risiko festgelegt (G-BA 2021). Für beide Patientenpopulationen liegen keine Daten mit der festgelegten Vergleichstherapie vor, weshalb für beide Patientenpopulationen jeweils ein indirekter Vergleich gegenüber der zVT Pembrolizumab + Axitinib durchgeführt wurde. Ipsen Pharma GmbH leitet den Zusatznutzen von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab in der für beide Patientenpopulationen basierend auf der gemeinsamen Betrachtung der Studie CheckMate 9ER und des indirekten Vergleichs ab.

Für die Herleitung des Zusatznutzens werden für die beiden Subpopulationen D1 und D2 die Ergebnisse der Phase III Studie CheckMate 9ER und jeweils ein indirekter Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Pembrolizumab und Axitinib in der Studie Keynote-426 herangezogen. Trotz des offenen Designs der Studien wurde das Verzerrungspotential auf Studienebene und für die Endpunkte Gesamtüberleben (OS) und progressionsfreies Überleben (PFS) als niedrig bewertet; für weitere Endpunkte (patientenberichtete Endpunkte und Verträglichkeit) als hoch bewertet. Insgesamt kann basierend auf der Evidenz für alle erhobenen Endpunkte ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

Subpopulation D1 – Ableitung des Zusatznutzens für Patienten im Anwendungsgebiet

Für die Fragestellung D1 werden im Folgenden die Ergebnisse der CheckMate 9ER-Studie und des indirekten Vergleichs zu den einzelnen patientenrelevanten Endpunkten zusammengefasst und das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab gegenüber Sunitinib und der vom G-BA festgelegten zVT Pembrolizumab + Axitinib für nicht vorbehandelte, erwachsene Patienten mit günstigem Risiko dargestellt. Für die Ableitung eines Zusatznutzens werden die Ergebnisse der CheckMate 9ER-Studie zum Datenschnitt vom 10. September 2020 (für alle Endpunkte) und der Keynote-426-Studie des Datenschnitts vom 06. Januar 2020 (Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben) und vom 02. Januar 2019 (Verträglichkeit) herangezogen:

Tabelle 4-V: Ausmaß des Zusatznutzens von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab für die Subpopulation D1 auf Endpunktebene

Endpunkt	**Effektschätzer [95 %-KI]**	**Endpunktkategorie** **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß für einen Zusatznutzen**
Mortalität		
Gesamtüberleben (ITT-Population)	**Vergleich von Cabozantinib + Nivolumab vs. Sunitinib** HR [95 % KI]: 0,97 [0,47; 1,98] [a] Mediane Überlebenszeiten (Monate): n. e. vs. n. e. **Indirekter Vergleich von Cabozantinib + Nivolumab vs. Pembrolizumab + Axitinib** HR [95 % KI]: 0,92 [0,37; 2,28] Mediane Überlebenszeiten (Monate): n. e. vs. keine Angabe	Mortalität: Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Progressionsfreies Überleben (ITT-Population)	**Vergleich von Cabozantinib + Nivolumab vs. Sunitinib** HR [95 % KI]: 0,61 [0,38; 0,99] [a] Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate): 24,71 vs. 12,81 **Indirekter Vergleich von Cabozantinib + Nivolumab vs. Pembrolizumab + Axitinib** HR [95 % KI]: 0,90 [0,60; 1,36] Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate): 24,71 vs. keine Angabe	Schwerwiegende bzw. schwere Symptome Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Cabozantinib + Nivolumab Ausmaß: nicht-quantifizierbar
Lebensqualität		
Mittlere Veränderung des EQ-5D-3L Index	**Vergleich von Cabozantinib + Nivolumab vs. Sunitinib** LS-MW [95 %-KI]: 0,04 [0,00; 0,07] Hedges's g [95 %-KI]: 0,33 [−0,01; 0,66]	Gesundheitsbezogene Lebensqualität Zusatznutzen nicht belegt
Mittlere Veränderung der EQ-5D VAS	**Vergleich von Cabozantinib + Nivolumab vs. Sunitinib** LS-MW [95 %-KI]: 0,57 [−2,10; 3,23] Hedges's g [95 %-KI]: 0,06 [−0,27; 0,40]	Gesundheitsbezogene Lebensqualität Zusatznutzen nicht belegt
Mittlere Veränderung des FKSI-19	**Vergleich von Cabozantinib + Nivolumab vs. Sunitinib**	Gesundheitsbezogene Lebensqualität Zusatznutzen nicht belegt

Endpunkt	**Effektschätzer [95 %-KI]**	**Endpunktkategorie** **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß für einen Zusatznutzen**
	LS-MW [95 %-KI]: 0,32 [−1,49; 2,14] Hedges's g [95 %-KI]: 0,05 [−0,29; 0,39]	
Mittlere Veränderung des FKSI-DRS	**Vergleich von Cabozantinib + Nivolumab vs. Sunitinib** LS-MW [95 %-KI]: 0,46 [−0,17; 1,10] Hedges's g [95 %-KI]: 0,21 [−0,13; 0,55]	Gesundheitsbezogene Lebensqualität Zusatznutzen nicht belegt
Unerwünschte Ereignisse		
Ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung		
Zeit bis zum ersten SUE (Sicherheits-Population)	**Vergleich von Cabozantinib + Nivolumab vs. Sunitinib** **Nachverfolgung: 30 Tage** HR [95 % KI]: 1,78 [1,01; 3,15] [b] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): 19,58 vs. n. e. **Nachverfolgung: 100 Tage** HR [95 % KI]: 1,69 [0,98; 2,91] [b] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): 18,89 vs. n. e. **Indirekter Vergleich von Cabozantinib + Nivolumab vs. Pembrolizumab + Axitinib** HR [95 % KI]: 0,85 [0,43; 1,71] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): 18,89 vs. 22,2	Schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zum ersten schweren UE (UE mit Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3) (Sicherheits-Population)	**Vergleich von Cabozantinib + Nivolumab vs. Sunitinib** **Nachverfolgung: 30 Tage** HR [95 % KI]: 0,98 [0,67; 1,43] [b] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): 3,24 vs. 3,68 **Nachverfolgung: 100 Tage** HR [95 % KI]: 0,99 [0,68; 1,45] [b]	Schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen Zusatznutzen nicht belegt

Endpunkt	**Effektschätzer [95 %-KI]**	**Endpunktkategorie** **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß für einen Zusatznutzen**
	Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): 3,24 vs. 3,68 **Indirekter Vergleich von Cabozantinib + Nivolumab vs. Pembrolizumab + Axitinib** HR [95 % KI]: 0,89 [0,56; 1,43] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): 3,24 vs. 2,8	
Zeit bis zu UE, die zum Therapieabbruch führten (Sicherheits-Population)	**Vergleich von Cabozantinib + Nivolumab vs. Sunitinib** **Nachverfolgung: 30 Tage** HR [95 % KI]: 2,42 [1,12; 5,22] [b] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): n. e. vs. n. e. **Nachverfolgung: 100 Tage** HR [95 % KI]: 2,53 [1,17; 5,45] [b] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): n. e. vs. n. e. **Indirekter Vergleich von Cabozantinib + Nivolumab vs. Pembrolizumab + Axitinib** HR [95 % KI]: 0,80 [0,32; 2,04] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): n. e. vs. n. e.	Schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zu CTCAE-Grad ≥ 3 UE SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (Sicherheits-Population)	**Vergleich von Cabozantinib + Nivolumab vs. Sunitinib** **Nachverfolgung: 30 Tage** HR [95 % KI]: 4,56 [1,00; 20,82] [b] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): n. e. vs. n. e. **Nachverfolgung: 100 Tage** HR [95 % KI]: 3,60 [1,00; 12,92] [b] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): n. e. vs. n. e.	Schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zu CTCAE-Grad ≥ 3 UE PT Lungenembolie (Sicherheits-Population)	**Vergleich von Cabozantinib + Nivolumab vs. Sunitinib** **Nachverfolgung: 30 Tage** HR [95 % KI]: 6,31 [0,77; 51,35] [b] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): n. e. vs. n. e.	Schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen Zusatznutzen nicht belegt

Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI]	Endpunktkategorie Wahrscheinlichkeit und Ausmaß für einen Zusatznutzen
	Nachverfolgung: 100 Tage HR [95 % KI]: 6,90 [0,85; 56,10] [b] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): n. e. vs. n. e.	
a: HR [95%-KI] aus stratifiziertem Cox-Regressionsmodell (Stratifizierungsfaktoren: PD-L1-Tumorexpression [≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt] und Region [USA /Kanada /Westeuropa /Nordeuropa, Rest der Welt]) b: HR [95%-KI] aus Cox-Regressionsmodell ohne Stratifizierung Abkürzungen: CTCAE: Common terminology criteria for adverse events; DRS: Disease-Related Symptoms; EQ-5D-3L: European Quality of Life 5 Dimensions-3 level questionaire; FKSI: Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LS: Least-Squares (kleinste Quadrate), MW: Mittelwert; n. e.: nicht erreicht; PD-L1: Programmed death-ligand 1; PT: Preferred Term; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SOC: Systemorganklasse; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visual Analogue Scale.		

Mortalität

Gesamtüberleben

Das Ziel einer palliativen Krebstherapie ist in erster Linie die Verlängerung des Überlebens (Peppercorn et al. 2011) und stellt einen direkten klinischen Nutzen für den Patienten dar (Pazdur 2008). Gemäß AM-NutzenV (SGB V) (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz 2019) liegt ein patientenrelevanter Zusatznutzen vor, wenn beispielsweise die Überlebensdauer verlängert ist.

In der CheckMate 9ER-Studie wurden in Population D1 mit günstigem Risiko nach IMDC zum Datenschnitt 10. September 2020 im Cabozantinib + Nivolumab-Arm 15 (20,3 %) Todesfälle und im Sunitinib-Arm 15 (20,8 %) Todesfälle verzeichnet. Die mediane Überlebensdauer lag im Cabozantinib + Nivolumab-Arm bei n. e. [n. e., n. e.] Monaten und im Sunitinib-Arm bei n. e. [28,35; n. e.] Monaten. Es ergab sich im Cabozantinib + Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine numerische Reduktion des Risikos für Tod um 3 % (HR [95%-KI]: 0,97 [0,47; 1,98]).

Im indirekten Vergleich nach Bucher zeigte sich eine numerische Reduktion des Risikos für Tod von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab gegenüber Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib mit dem Brückenkomparator Sunitinib. Das HR [95%-KI] von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab gegenüber Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib lag für die Population D1 bei 0,92 [0,37; 2,28]).

Für den Endpunkt Gesamtüberleben ist ein Zusatznutzen von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab für Subpopulation D1 nicht belegt.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben ist aufgrund der aus der Krankheitsprogression entstehenden körperlichen und psychosozialen Belastungen für die Betroffenen relevant und wird in onkologischen Studien neben dem Gesamtüberleben von der EMA als eigenständiger und patientenrelevanter, primärer Endpunkt anerkannt (EMA 2008, 2021). Der primäre Endpunkt Progressionsfreies Überleben wurde in der CheckMate 9ER-Studie als Zeit von der Randomisierung bis zur Krankheitsprogression oder Tod durch jegliche Ursache (je nachdem, welches Ereignis zuerst auftrat) operationalisiert und schließt somit die Mortalität mit ein.

In der CheckMate 9ER-Studie wurden in Population D1 mit günstigem Risiko nach IMDC zum Datenschnitt 10. September 2020 im Cabozantinib + Nivolumab-Arm 31 (41,9 %) Ereignisse und im Sunitinib-Arm 37 (51,4 %) Ereignisse verzeichnet. Die mediane Dauer lag im Cabozantinib + Nivolumab-Arm mit 24,71 [13,08; n.e.] Monaten deutlich über der im Sunitinib-Arm mit 12,81 [9,56; 18,46] Monaten. Es ergab sich im Cabozantinib + Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine signifikante Reduktion des Risikos für Progression oder Tod um 39 % (HR [95%-KI]: 0,61 [0,38; 0,99]).

Im indirekten Vergleich nach Bucher zeigte sich eine numerische Reduktion des Risikos für Progression oder Tod von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab gegenüber Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib mit dem Brückenkomparator Sunitinib. Das HR [95%-KI] von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab gegenüber Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib lag für die Population D1 bei 0,90 [0,60; 1,36]).

Ipsen Pharma GmbH ist bekannt, dass die Anerkennung des Progressionsfreien Überlebens innerhalb des G-BA kontrovers diskutiert wird, vertritt jedoch die Ansicht, dass das Progressionsfreie Überleben einen validen, patientenrelevanten Endpunkt darstellt und zieht dieses daher zur Ableitung des Zusatznutzens heran. In der Gesamtschau ergibt sich daraus gemäß AM-NutzenV (§ 5 Absatz 7 Satz 2) (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz 2019) für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EQ-5D-3L Index / EQ-5D VAS

Der EQ-5D ist ein von der internationalen Forschungsgruppe (International research group European Quality of Life, EuroQoL) entwickeltes verlässliches und validiertes Messinstrument (Boer et al. 2004) mit guter Evidenz (Rabin und Charro 2001) für die selbstberichtete Lebensqualität. Er besteht aus einem deskriptiven Teil (EQ-5D-3L) und einer visuellen Analogskala (EQ-5D VAS). Der deskriptive Teil EQ-5D-3L Index beschreibt die Lebensqualität von Erwachsenen auf fünf Dimensionen (Mobilität, Selbstversorgung, allgemeine Aktivitäten, Schmerz/körperliche Beschwerden, Angst/Depression). Die EQ-5D VAS erlaubt den Patienten ihre eigene Lebensqualität im Wertebereich von 0 (schlechtestes annehmbares Befinden) bis 100 (bestes annehmbares Befinden) anzukreuzen.

Die EQ-5D VAS stellt somit ein allgemeines quantitatives Maß für die Gesundheit eines Patienten entsprechend seiner eigenen Beurteilung dar.

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität EQ-5D-3L Index ergab sich zum Datenschnitt 10. September 2020 kein signifikanter Unterschied in den LS-Means (least square means) zwischen den Behandlungsgruppen (LS-MW [95 %-KI]: 0,04 [0,00; 0,07]; Hedges's g [95 %-KI]: 0,33 [−0,01; 0,66]). Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität EQ-5D VAS ergab sich zum Datenschnitt 10. September 2020 kein signifikanter Unterschied in den LS-Means (least square means) zwischen den Behandlungsgruppen (LS-MW [95 %-KI]: 0,57 [−2,10; 3,23]; Hedges's g [95 %-KI]: 0,06 [−0,27; 0,40]).

Für einen indirekten Vergleich lagen keine geeigneten Daten vor.

Für die Endpunkte gesundheitsbezogene Lebensqualität EQ-5D-3L Index und EQ-5D VAS ist ein Zusatznutzen von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab für Subpopulation D1 nicht belegt.

FKSI-19

Der FKSI-19 ist ein spezifisch auf Nierenkrebs ausgerichteter Fragebogen bestehend aus 19 Items, in welchem der Patient die Symptomatik und Lebensqualität des fortgeschrittenen Nierenkrebses selbst evaluiert. Der FKSI-19 wird ausführlich in der Publikation von Rothrock et al. 2013 (Rothrock et al. 2013) als Weiterentwicklung (Ergänzung) der patientenrelevanten und validierten Fragebögen FKSI-15 und FKSI-DRS beschrieben. Rao et al. 2009 beschreiben ebenfalls die Entwicklung des FKSI-19 und zeigen die gute Vergleichbarkeit zwischen dem Renal Cell Carcinoma – Symptom Index (RCC-SI) mit dem FKSI-19 (Rao et al. 2009). Darüber hinaus werden dem FKSI-19 im Vergleich zum RCC-SI Vorteile zugesprochen, da mit weniger und besser bzw. klarer formulierten Fragen dasselbe Ausmaß der krankheitsbezogenen Symptome abgefragt werden kann.

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität FKSI-19 ergab sich zum Datenschnitt 10. September 2020 kein signifikanter Unterschied in den LS-Means (least square means) zwischen den Behandlungsgruppen (LS-MW [95 %-KI]: 0,32 [−1,49; 2,14]; Hedges's g [95 %-KI]: 0,05 [−0,29; 0,39]).

Für einen indirekten Vergleich lagen keine geeigneten Daten vor.

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität FKSI-19 ist ein Zusatznutzen von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab für Subpopulation D1 nicht belegt.

FKSI-DRS

Der Fragebogen FKSI-DRS (9-Item-Version) stellt eine Subskala aus dem Lebensqualitäts-fragebogen FKSI-19 dar. Die aus dem FKSI-Fragebogen entnommene Teilmenge besteht aus 9 Fragen, welche die vorwiegend im Zusammenhang mit Nierenkrebs stehenden Symptome aufgreifen (Rothrock et al. 2013).

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität FKSI-DRS ergab sich zum Datenschnitt 10. September 2020 kein signifikanter Unterschied in den LS-Means (least square means) zwischen den Behandlungsgruppen (LS-MW [95 %-KI]: 0,46 [−0,17; 1,10]; Hedges's g [95 %-KI]: 0,21 [−0,13; 0,55]).

Für einen indirekten Vergleich lagen keine geeigneten Daten vor.

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität FKSI-DRS ist ein Zusatznutzen von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab für Subpopulation D1 nicht belegt.

Verträglichkeit

Die vorliegenden Ergebnisse basieren auf der Sicherheits-Population zum Datenschnitt: 10. September 2020. Generell zeigen diese Auswertungen ähnliche Ergebnisse zu den Ergebnissen des vorigen Datenschnitts, was für eine hohe Robustheit und Sicherheit der Ergebnisse spricht.

SUE (ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung)

In der CheckMate 9ER-Studie in Population D1 mit günstigem Risiko nach IMDC trat bis zum 10. September 2020 bei 35 Patienten (47,3 %) (30 Tage Nachverfolgungsperiode) bzw. 36 Patienten (48,6 %) (100 Tage Nachverfolgungsperiode) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und 19 Patienten (26,8 %) (30 Tage Nachverfolgungsperiode) bzw. 21 Patienten (29,6 %) (100 Tage Nachverfolgungsperiode) im Sunitinib-Arm mindestens ein SUE ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung auf. Somit war der Anteil an Patienten mit Ereignis für die Kombinationstherapie höher und die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten SUE im Cabozantinib + Nivolumab-Arm mit 19,58 [14,16; n. e.] Monaten (30 Tage Nachverfolgung) bzw. 18,33 [14,16; 23,66] Monaten (100 Tage Nachverfolgung) kürzer als im Sunitinib-Arm mit n. e. [24,61; n. e.] Monaten (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgung). Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich somit im Cabozantinib +Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine numerische Erhöhung des Risikos für das Auftreten eines SUE (HR [95%-KI]: 1,78 [1,01; 3,15]) bei einer Nachverfolgungsperiode von 30 Tagen und 1,69 [0,98; 2,91]) bei einer Nachverfolgungsperiode von 100 Tagen).

Für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ist die Nachverfolgungsperiode für den Vergleich Cabozantinib + Nivolumab vs. Sunitinib 100 Tage, während sie für den Vergleich Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib 90 Tage ist was einen Effekt zuungunsten von Cabozantinib + Nivolumab haben könnte.

Im indirekten Vergleich nach Bucher für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse lag das HR [95%-KI] von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab gegenüber Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib für die Population D1 bei 0,85 [0,43; 1,71] und zeigte damit eine numerische Reduktion.

Auf Basis dieser Ergebnisse gilt für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten eines SUE der Zusatznutzen von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab gemäß AM-NutzenV als nicht belegt (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz 2019).

Schwere UE (UE mit Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3 (ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung)

In der CheckMate 9ER-Studie in Population D1 mit günstigem Risiko nach IMDC trat bis zum 10. September 2020 bei 58 Patienten (78,4 %) (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgungsperiode) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und 51 Patienten (71,8 %) (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgungsperiode) im Sunitinib-Arm mindestens ein schweres UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung auf. Somit war der Anteil an Patienten mit Ereignis für die Kombinationstherapie höher, jedoch die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm mit 3,24 [2,40; 8,08] Monaten (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgungsperiode) kürzer als im Sunitinib-Arm mit 3,68 [2,07; 5,68] Monaten (30 Tage Nachverfolgungsperiode) bzw. 3,68 [2,07; 5,78] Monaten (100 Tage Nachverfolgungsperiode). Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich im Cabozantinib +Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm kein signifikanter Unterschied im Risiko für das Auftreten eines schweres UE (CTCAE-Grad ≥ 3) (HR [95%-KI]: 0,98 [0,67; 1,43] bei einer Nachverfolgungsperiode von 30 Tagen und HR [95%-KI]: 0,99 [0,68; 1,45] bei einer Nachverfolgungsperiode von 100 Tagen).

Im indirekten Vergleich wird eine Nachverfolgungsperiode von 30 Tagen betrachtet, da dieser Zeitraum für beide Studien verfügbar ist.

Im indirekten Vergleich nach Bucher für schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) von Cabozantinib + Nivolumab mit Pembrolizumab + Axitinib über den Brückenkomparator Sunitinib zeigte sich eine numerische Reduktion (HR [95%-KI]: 0,89 [0,56; 1,43]) für Nachverfolgungsperioden von jeweils 30 Tagen.

Auf Basis dieser Ergebnisse gilt für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten eines schweren UE (UE mit Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3) der Zusatznutzen von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab gemäß AM-NutzenV als nicht belegt (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz 2019).

UE, die zum Therapieabbruch führten (ohne Erfassung des Progresses der Grunder-krankung)

In der CheckMate 9ER-Studie in Population D1 mit günstigem Risiko nach IMDC trat bis zum 10. September 2020 bei 24 Patienten (32,4 %) (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgungsperiode) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und 9 Patienten (12,7 %) (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgungsperiode) im Sunitinib-Arm ein UE, das zum Therapieabbruch führt (ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung) auf. Somit war der Anteil an Patienten mit Ereignis für die Kombinationstherapie höher und die mediane Zeit [95%-KI] bis zum UE, das zum Therapieabbruch führt, im Cabozantinib + Nivolumab-Arm mit n. e. [21,95; n. e.] Monaten (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgungsperiode) kürzer als im Sunitinib-Arm mit n. e. [n. e.; n. e.] Monaten (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgungsperiode). Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich somit im Cabozantinib + Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine Erhöhung des Risikos für mindestens ein UE, die zum Therapieabbruch führt (HR [95%-KI]: 2,42 [1,12; 5,22] bei einer

Nachverfolgungsperiode von 30 Tagen und 2,53 [1,17; 5,45] bei einer Nachverfolgungsperiode von 100 Tagen).

Im indirekten Vergleich wird eine Nachverfolgungsperiode von 30 Tagen betrachtet, da dieser Zeitraum für beide Studien verfügbar ist.

Im indirekten Vergleich nach Bucher für unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen, von Cabozantinib + Nivolumab mit Pembrolizumab + Axitinib über den Brückenkomparator Sunitinib zeigte sich in Population D1 eine numerische Reduktion (HR [95%-KI]: 0,80 [0,32; 2,04]) für Nachverfolgungsperioden von jeweils 30 Tagen.

Auf Basis dieser Ergebnisse gilt für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten von UE, die zum Therapieabbruch führen, der Zusatznutzen von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab AM-NutzenV als nicht belegt (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz 2019).

UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 nach SOC und PT

Im Weiteren werden jene UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 nach SOC und PT beschrieben, für die sich statistisch signifikante Unterschiede (p-Wert < 0,05) gegenüber Sunitinib ergaben und für die die Hazard Ratio und ihr Konfidenzintervall schätzbar war. Für einen indirekten Vergleich liegen keine Daten für die Subpopulationen vor.

SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Zur Nachverfolgungsperiode 30 Tage trat bei 10 Patienten (13,5 %) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und bei 2 Patienten (2,8 %) im Sunitinib-Arm mindestens ein Ereignis der SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ auf. Die mediane Zeit [95%-KI] wurde in beiden Armen nicht erreicht. Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich somit im Cabozantinib + Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine Erhöhung des Risikos für mindestens ein Ereignis der SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ (HR [95%-KI]: 4,56 [1,00; 20,82]).

Zur Nachverfolgungsperiode 100 Tage trat bei 11 Patienten (14,9 %) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und bei 2 Patienten (4,2 %) im Sunitinib-Arm mindestens eine SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums auf. Die mediane Zeit [95%-KI] wurde in beiden Armen nicht erreicht. Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich somit im Cabozantinib + Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine Erhöhung des Risikos für mindestens eine SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (HR [95%-KI]: 3,60 [1,00; 12,92]).

Auf Basis dieser Ergebnisse gilt für den Endpunkt Zeit bis zu CTCAE-Grad ≥ 3 Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums der Zusatznutzen von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab gemäß AM-NutzenV als nicht belegt (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz 2019).

PT Lungenembolie

Zur Nachverfolgungsperiode 30 Tage trat bei 7 Patienten (9,5 %) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und bei 1 Patient (1,4 %) im Sunitinib-Arm mindestens ein PT „Lungenembolie“ auf. Die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten PT „Lungenembolie“ wurde in beiden Armen nicht erreicht. Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich somit im Cabozantinib + Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine Erhöhung des Risikos für mindestens ein PT „Lungenembolie“ (HR [95%-KI]: 6,31 [0,77; 51,35]).

Zur Nachverfolgungsperiode 100 Tage trat bei 7 Patienten (9,5 %) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und bei 1 Patient (1,4 %) im Sunitinib-Arm mindestens ein PT Lungenembolie auf. Die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten PT „Lungenembolie“ wurde in beiden Armen nicht erreicht. Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich somit im Cabozantinib + Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine numerische Erhöhung des Risikos für mindestens ein PT „Lungenembolie“ (HR [95%-KI]: 6,90 [0,85; 56,10]).

Auf Basis dieser Ergebnisse gilt für den Endpunkt Zeit bis zu CTCAE-Grad ≥ 3 Lungenembolien der Zusatznutzen von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab gemäß AM-NutzenV als nicht belegt (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz 2019).

Gesamtfazit des Zusatznutzens in der Population D1

Der Zusatznutzen für Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab gegenüber Sunitinib und der vom G-BA festgelegten zVT wird unter Abwägung der Gewichtung folgender Ergebnisse quantifiziert.

In der Gesamtschau ergeben sich ein positiver und kein negativer Effekt bezüglich Mortalität, und Morbidität von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab im Vergleich zu Sunitinib bzw. der vom G-BA festgelegten zVT Pembrolizumab + Axitinib. In den Endpunkten der Verträglichkeit gab es für schwere oder schwerwiegende Nebenwirkungen keine relevanten Unterschiede von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab gegenüber Sunitinib bzw. der vom G-BA festgelegten zVT Pembrolizumab + Axitinib.

Für den Morbiditätsendpunkt Progressionsfreies Überleben zeigte Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab einen signifikanten Vorteil im Vergleich zu Sunitinib und keinen Unterschied im indirekten Vergleich gegenüber Pembrolizumab + Axitinib. Daraus wird ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab abgeleitet. Aus Sicht von Ipsen Pharma GmbH hat der Endpunkt Progressionsfreies Überleben eine hohe klinische Relevanz für die Kontrolle des Krankheitsverlaufs beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom (siehe Patientenrelevanz und Validität der Endpunkte in Abschnitt 4.2.5.2).

Bezüglich Sicherheit und Verträglichkeit zeigt Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab bezüglich der schwerwiegenden Nebenwirkungen SUE und schwere UE keinen Unterschied gegenüber Sunitinib. Im indirekten Vergleich gegenüber Pembrolizumab + Axitinib zeigten sich keine Unterschiede zwischen Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab gegenüber Pembrolizumab + Axitinib bezüglich der schwerwiegenden Nebenwirkungen SUE, schwere

UE und UE, die zum Therapieabbruch führen. In Bezug auf spezifische UE zeigen sich im Vergleich gegenüber Sunitinib keine Unterschiede, für einen indirekten Vergleich liegen keine geeigneten Daten vor. Bezüglich Verträglichkeit ergibt sich insgesamt kein Beleg für einen Zusatznutzen.

Somit ergibt sich insgesamt unter Abwägung der Nutzen- und Schadensaspekte für die Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit günstigem Risiko ein nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen für Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab.

Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab ist somit eine neue Therapieoption in der Erstlinienbehandlung des Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen mit günstigem Risiko, die eine relevante Verbesserung des therapierelevanten Nutzens gezeigt hat.

Subpopulation D2 – Ableitung des Zusatznutzens für Patienten im Anwendungsgebiet

Für die Fragestellung D2 werden im Folgenden die Ergebnisse der CheckMate 9ER-Studie und des indirekten Vergleichs zu den einzelnen patientenrelevanten Endpunkten zusammengefasst und das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab gegenüber Sunitinib und der vom G-BA festgelegten zVT Pembrolizumab + Axitinib für nicht vorbehandelte, erwachsene Patienten mit intermediärem und ungünstigem Risiko dargestellt. Für die CheckMate 9ER-Studie lässt sich der Zusatznutzen auf Basis des Datenschnitts vom 10. September 2020 (für alle Endpunkte) und für die Keynote-426-Studie auf Basis des Datenschnitts vom 06. Januar 2020 (Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben) und vom 02. Januar 2019 (Verträglichkeit) ableiten:

Tabelle 4-W: Ausmaß des Zusatznutzens von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab für die Subpopulation D2 auf Endpunktebene

Endpunkt	**Effektschätzer [95%-KI]**	**<u>Endpunktkategorie</u> Wahrscheinlichkeit und Ausmaß für einen Zusatznutzen**
Mortalität		
Gesamtüberleben (ITT-Population)	**Vergleich von Cabozantinib + Nivolumab vs. Sunitinib** HR [95 % KI]: 0,62 [0,45; 0,84] [a] Mediane Überlebenszeiten (Monate): n. e. vs. 29,47 **Indirekter Vergleich von Cabozantinib + Nivolumab vs. Pembrolizumab + Axitinib** HR [95 % KI]: 0,98 [0,66; 1,46] Mediane Überlebenszeiten (Monate): n. e. vs. keine Angabe	<u>Mortalität:</u> Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Cabozantinib + Nivolumab Ausmaß: nicht-quantifizierbar

Endpunkt	**Effektschätzer [95%-KI]**	**Endpunktkategorie** **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß für einen Zusatznutzen**
Morbidität		
Progressionsfreies Überleben (ITT-Population)	**Vergleich von Cabozantinib + Nivolumab vs. Sunitinib** HR [95 % KI]: 0,51 [0,40; 0,64] [a] Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate): 16,49 vs. 7,03 **Indirekter Vergleich von Cabozantinib + Nivolumab vs. Pembrolizumab + Axitinib** HR [95 % KI]: 0,74 [0,54; 1,01] Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate): 16,49 vs. keine Angabe	Schwerwiegende bzw. schwere Symptome Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Cabozantinib + Nivolumab Ausmaß: nicht-quantifizierbar
Lebensqualität		
Mittlere Veränderung des EQ-5D-3L Index	**Vergleich von Cabozantinib + Nivolumab vs. Sunitinib** LS-MW [95 %-KI]: 0,05 [0,02; 0,07] Hedges's g [95 %-KI]: 0,28 [0,09; 0,47]	Gesundheitsbezogene Lebensqualität Zusatznutzen nicht belegt
Mittlere Veränderung der EQ-5D VAS	**Vergleich von Cabozantinib + Nivolumab vs. Sunitinib** LS-MW [95 %-KI]: 3,97 [2,00; 5,94] Hedges's g [95 %-KI]: 0,32 [0,13; 0,51]	Gesundheitsbezogene Lebensqualität Zusatznutzen nicht belegt
Mittlere Veränderung des FKSI-19	**Vergleich von Cabozantinib + Nivolumab vs. Sunitinib** LS-MW [95 %-KI]: 3,08 [1,87; 4,29] Hedges's g [95 %-KI]: 0,40 [0,21; 0,59]	Gesundheitsbezogene Lebensqualität Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Cabozantinib + Nivolumab Ausmaß: nicht-quantifizierbar
Mittlere Veränderung des FKSI-DRS	LS-MW [95 %-KI]: 1,52 [1,02; 2,02] Hedges's g [95 %-KI]: 0,48 [0,29; 0,67]	Gesundheitsbezogene Lebensqualität Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Cabozantinib + Nivolumab Ausmaß: nicht-quantifizierbar
Unerwünschte Ereignisse		
Ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung		
Zeit bis zum ersten SUE (Sicherheits-Population)	**Vergleich von Cabozantinib + Nivolumab vs. Sunitinib** **Nachverfolgung: 30 Tage** HR [95 % KI]: 0,89 [0,67; 1,17] [b]	Schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen Zusatznutzen nicht belegt

Endpunkt	**Effektschätzer [95%-KI]**	**Endpunktkategorie** **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß für einen Zusatznutzen**
	Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): 21,22 vs. n. e. **Nachverfolgung: 100 Tage** HR [95 % KI]: 0,89 [0,69; 1,16] [b] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): 16,82 vs. 19,25 **Indirekter Vergleich von Cabozantinib + Nivolumab vs. Pembrolizumab + Axitinib** HR [95 % KI]: 0,82 [0,57; 1,18] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): 16,82 vs. keine Angabe	
Zeit bis zum ersten schweren UE (UE mit Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3) (Sicherheits-Population)	**Vergleich von Cabozantinib + Nivolumab vs. Sunitinib** **Nachverfolgung: 30 Tage** HR [95 % KI]: 0,86 [0,70; 1,06] [b] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): 4,37 vs. 2,76 **Nachverfolgung: 100 Tage** HR [95 % KI]: 0,85 [0,69; 1,04] [b] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): 4,37 vs. 2,76 **Indirekter Vergleich von Cabozantinib + Nivolumab vs. Pembrolizumab + Axitinib** HR [95 % KI]: 0,96 [0,72; 1,26] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): 4,37 vs. keine Angabe	Schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zu UE, die zum Therapieabbruch führten (Sicherheits-Population)	**Vergleich von Cabozantinib + Nivolumab vs. Sunitinib** **Nachverfolgung: 30 Tage** HR [95 % KI]: 1,46 [0,99; 2,15] [b] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): n. e. vs. n. e. **Nachverfolgung: 100 Tage** HR [95 % KI]: 1,47 [1,01; 2,13] [b] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): n. e. vs. n. e.	Schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen Zusatznutzen nicht belegt

Endpunkt	**Effektschätzer [95%-KI]**	**Endpunktkategorie** **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß für einen Zusatznutzen**
	Indirekter Vergleich von Cabozantinib + Nivolumab vs. Pembrolizumab + Axitinib HR [95 % KI]: 0,80 [0,47; 1,37] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): n. e. vs. keine Angabe	
Zeit bis zu SUE SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Sicherheits-Population)	**Vergleich von Cabozantinib + Nivolumab vs. Sunitinib** **Nachverfolgung: 30 Tage** HR [95 % KI]: 0,14 [0,03; 0,62] [b] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): n. e. vs. n. e. **Nachverfolgung: 100 Tage** HR [95 % KI]: 0,18 [0,05; 0,61] [b] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): n. e. vs. n. e.	Schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Cabozantinib + Nivolumab Ausmaß: nicht-quantifizierbar
Zeit bis zu SUE PT Anämie (Sicherheits-Population)	**Vergleich von Cabozantinib + Nivolumab vs. Sunitinib** **Nachverfolgung: 100 Tage** HR [95 % KI]: 0,16 [0,04; 0,72] [b] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): n. e. vs. n. e.	Schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Cabozantinib + Nivolumab Ausmaß: nicht-quantifizierbar
Zeit bis zu SUE SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Sicherheits-Population)	**Vergleich von Cabozantinib + Nivolumab vs. Sunitinib** **Nachverfolgung: 30 Tage** HR [95 % KI]: 0,59 [0,25; 1,35] [b] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): n. e. vs. n. e. **Nachverfolgung: 100 Tage** HR [95 % KI]: 0,48 [0,23; 1,00] [b] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): n. e. vs. n. e.	Schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zu SUE SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege (Sicherheits-Population)	**Vergleich von Cabozantinib + Nivolumab vs. Sunitinib** **Nachverfolgung: 30 Tage** HR [95 % KI]: 0,32 [0,10; 1,02] [b] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): n. e. vs. n. e. **Nachverfolgung: 100 Tage** HR [95 % KI]: 0,35 [0,12; 1,02] [b]	Schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen Zusatznutzen nicht belegt

Endpunkt	**Effektschätzer [95%-KI]**	**Endpunktkategorie** **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß für einen Zusatznutzen**
	Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): n. e. vs. n. e.	
Zeit bis zu CTCAE-Grad ≥ 3 UE SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Sicherheits-Population)	**Vergleich von Cabozantinib + Nivolumab vs. Sunitinib** **Nachverfolgung: 30 Tage** HR [95 % KI]: 0,24 [0,12; 0,47] [b] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): n. e. vs. 31,54 **Nachverfolgung: 100 Tage** HR [95 % KI]: 0,28 [0,15; 0,52] [b] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): n. e. vs. 31,54	Schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Cabozantinib + Nivolumab Ausmaß: nicht-quantifizierbar
Zeit bis zu CTCAE-Grad ≥ 3 UE PT Anämie (Sicherheits-Population)	**Vergleich von Cabozantinib + Nivolumab vs. Sunitinib** **Nachverfolgung: 30 Tage** HR [95 % KI]: 0,43 [0,17; 1,09] [b] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): n. e. vs. 31,54 **Nachverfolgung: 100 Tage** HR [95 % KI]: 0,41 [0,18; 0,98] [b] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): n. e. vs. 31,54	Schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Cabozantinib + Nivolumab Ausmaß: nicht-quantifizierbar
Zeit bis zu CTCAE-Grad ≥ 3 UE PT Neutropenie (Sicherheits-Population)	**Vergleich von Cabozantinib + Nivolumab vs. Sunitinib** **Nachverfolgung: 30 Tage** HR [95 % KI]: 0,15 [0,03; 0,70] [b] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): n. e. vs. n. e. **Nachverfolgung: 100 Tage** HR [95 % KI]: 0,16 [0,03; 0,74] [b] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): n. e. vs. n. e.	Schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Cabozantinib + Nivolumab Ausmaß: nicht-quantifizierbar
Zeit bis zu CTCAE-Grad ≥ 3 UE PT Thrombozytopenie (Sicherheits-Population)	**Vergleich von Cabozantinib + Nivolumab vs. Sunitinib** **Nachverfolgung: 30 Tage** HR [95 % KI]: 0,16 [0,04; 0,72] [b] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): n. e. vs. n. e. **Nachverfolgung: 100 Tage**	Schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Cabozantinib + Nivolumab Ausmaß: nicht-quantifizierbar

Endpunkt	**Effektschätzer [95%-KI]**	**Endpunktkategorie** **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß für einen Zusatznutzen**
	HR [95 % KI]: 0,17 [0,04; 0,75] [b] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): n. e. vs. n. e.	
Zeit bis zu CTCAE-Grad ≥ 3 UE SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Sicherheits-Population)	**Vergleich von Cabozantinib + Nivolumab vs. Sunitinib** **Nachverfolgung: 30 Tage** HR [95 % KI]: 0,47 [0,27; 0,81] [b] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): n. e. vs. n. e. **Nachverfolgung: 100 Tage** HR [95 % KI]: 0,52 [0,32; 0,86] [b] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): n. e. vs. n. e.	Schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Cabozantinib + Nivolumab Ausmaß: nicht-quantifizierbar
Zeit bis zu CTCAE-Grad ≥ 3 UE SOC Leber- und Gallenerkrankungen (Sicherheits-Population)	**Vergleich von Cabozantinib + Nivolumab vs. Sunitinib** **Nachverfolgung: 30 Tage** HR [95 % KI]: 3,19 [1,19; 8,60] [b] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): n. e. vs. n. e. **Nachverfolgung: 100 Tage** HR [95 % KI]: 2,42 [1,01; 5,77] [b] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): n. e. vs. n. e.	Schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Cabozantinib + Nivolumab Ausmaß: nicht-quantifizierbar
Zeit bis zu CTCAE-Grad ≥ 3 UE PT Neutrophilenzahl erniedrigt (Sicherheits-Population)	**Vergleich von Cabozantinib + Nivolumab vs. Sunitinib** **Nachverfolgung: 30 Tage** HR [95 % KI]: 0,08 [0,01; 0,61] [b] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): n. e. vs. n. e. **Nachverfolgung: 100 Tage** HR [95 % KI]: 0,08 [0,01; 0,62] [b] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): n. e. vs. n. e.	Schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Cabozantinib + Nivolumab Ausmaß: nicht-quantifizierbar
Zeit bis zu CTCAE-Grad ≥ 3 UE PT Hypophosphatämie (Sicherheits-Population)	**Vergleich von Cabozantinib + Nivolumab vs. Sunitinib** **Nachverfolgung: 30 Tage** HR [95 % KI]: 4,25 [1,22; 14,83] [b] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): n. e. vs. n. e. **Nachverfolgung: 100 Tage**	Schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Cabozantinib + Nivolumab Ausmaß: nicht-quantifizierbar

Endpunkt	Effektschätzer [95%-KI]	Endpunktkategorie Wahrscheinlichkeit und Ausmaß für einen Zusatznutzen
	HR [95 % KI]: 4,44 [1,27; 15,49] [b] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): n. e. vs. n. e.	

a: HR [95%-KI] aus stratifiziertem Cox-Regressionsmodell (Stratifizierungsfaktoren: prognostisches IMDC-Risikoprofil (0, 1 – 2, 3 – 6), PD-L1-Tumorexpression [≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt] und Region [USA /Kanada /Westeuropa /Nordeuropa, Rest der Welt])

b: HR [95%-KI] aus Cox-Regressionsmodell ohne Stratifizierung

Abkürzungen: CTCAE: Common terminology criteria for adverse events; DRS: Disease-Related Symptoms; EQ-5D-3L: European Quality of Life 5 Dimensions-3 level questionaire; FKSI: Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index; HR: Hazard Ratio; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LS: Least-Squares (kleinste Quadrate), MW: Mittelwert; n. e.: nicht erreicht; PD-L1: Programmed death-ligand 1; PT: Preferred Term; SD: Standard-abweichung; SE: Standardfehler; SOC: Systemorganklasse; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visual Analogue Scale.

Mortalität

Gesamtüberleben

Das Ziel einer palliativen Krebstherapie ist in erster Linie die Verlängerung des Überlebens (Peppercorn et al. 2011) und stellt einen direkten klinischen Nutzen für den Patienten dar (Pazdur 2008). Gemäß AM-NutzenV (SGB V) (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz 2019) liegt ein patientenrelevanter Zusatznutzen vor, wenn beispielsweise die Überlebensdauer verlängert ist.

In der CheckMate 9ER-Studie wurden in Population D2 mit intermediärem oder ungünstigem Risiko nach IMDC zum Datenschnitt 10. September 2020 im Cabozantinib + Nivolumab-Arm 57 (22,9 %) bzw. 71 (28,5 %) Todesfälle und im Sunitinib-Arm 88 (34,4 %) bzw. 101 (39,5 %) Todesfälle verzeichnet. Die mediane Überlebensdauer lag im Cabozantinib + Nivolumab-Arm bei n. e. [n. e., n. e.] Monaten und im Sunitinib-Arm bei 29,47 [23,82; n. e.] Monaten. Es ergab sich im Cabozantinib + Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine signifikante Reduktion des Risikos für Tod um 38 % (HR [95%-KI]: 0,62 [0,45; 0,84]).

Im indirekten Vergleich nach Bucher zeigte sich kein signifikanter Unterschied von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab gegenüber Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib mit dem Brückenkomparator Sunitinib. Das HR [95%-KI] von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab gegenüber Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib lag für Population D2 bei 0,98 [0,66; 1,46]). Das Ergebnis für Patienten mit ungünstigem Risiko (IMDC-Score 3 – 6) war gleichgerichtet, während es für Patienten mit intermediärem Risiko (IMDC-Score 1 – 2) entgegengerichtet war: Intermediäres Risiko (IMDC-Score 1 – 2) HR [95%-KI]: 1,17 [0,73; 1,90]; ungünstiges Risiko (IMDC-Score 3 – 6) HR [95%-KI]: 0,76 [0,38; 1,54].

Für den Endpunkt Gesamtüberleben ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab für Subpopulation D2.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben ist aufgrund der aus der Krankheitsprogression entstehenden körperlichen und psychosozialen Belastungen für die Betroffenen relevant und wird in onkologischen Studien neben dem Gesamtüberleben von der EMA als eigenständiger und patientenrelevanter, primärer Endpunkt anerkannt (EMA 2008, 2021). Der primäre Endpunkt Progressionsfreies Überleben wurde in der CheckMate 9ER-Studie als Zeit von der Randomisierung bis zur Krankheitsprogression oder Tod durch jegliche Ursache (je nachdem, welches Ereignis zuerst auftrat) operationalisiert und schließt somit die Mortalität mit ein.

Für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben betrug die mediane Dauer zum Datenschnitt 10. September 2020 16,49 [11,10; 18,63] Monate im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und 7,03 [5,68; 8,67] Monate im Sunitinib-Arm. Es zeigte sich eine Reduktion des Risikos für Tod oder Progression um signifikante 49 % (HR [95%-KI]: 0,51 [0,40; 0,64]).

Im indirekten Vergleich nach Bucher von Cabozantinib + Nivolumab mit Pembrolizumab + Axitinib über den Brückenkomparator Sunitinib zeigte sich kein signifikanter Unterschied (HR [95%-KI]: 0,74 [0,54; 1,01]). Das Ergebnis für Patienten mit intermediärem Risiko (IMDC-Score 1 – 2) und mit ungünstigem Risiko (IMDC-Score 3 – 6) war gleichgerichtet: Intermediäres Risiko (IMDC-Score 1 – 2) HR [95%-KI]: 0,81 [0,57; 1,14]; ungünstiges Risiko (IMDC-Score 3 – 6) HR [95%-KI]: 0,67 [0,35; 1,27].

Ipsen Pharma GmbH ist bekannt, dass die Anerkennung des Progressionsfreien Überlebens innerhalb des G-BA kontrovers diskutiert wird, vertritt jedoch die Ansicht, dass das Progressionsfreie Überleben einen validen, patientenrelevanten Endpunkt darstellt und zieht dieses daher zur Ableitung des Zusatznutzens heran. In der Gesamtschau ergibt sich daraus gemäß AM-NutzenV (§ 5 Absatz 7 Satz 2) (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz 2019) für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EQ-5D-3L Index / EQ-5D VAS

Der EQ-5D ist ein von der internationalen Forschungsgruppe (International research group European Quality of Life, EuroQoL) entwickeltes verlässliches und validiertes Messinstrument (Boer et al. 2004) mit guter Evidenz (Rabin und Charro 2001) für die selbstberichtete Lebensqualität. Er besteht aus einem deskriptiven Teil (EQ-5D-3L) und einer visuellen Analogskala (EQ-5D VAS). Der deskriptive Teil EQ-5D-3L Index beschreibt die Lebensqualität von Erwachsenen auf fünf Dimensionen (Mobilität, Selbstversorgung, allgemeine Aktivitäten, Schmerz/körperliche Beschwerden, Angst/Depression). Die

EQ-5D VAS erlaubt den Patienten ihre eigene Lebensqualität im Wertebereich von 0 (schlechtestes annehmbares Befinden) bis 100 (bestes annehmbares Befinden) anzukreuzen. Die EQ-5D VAS stellt somit ein allgemeines quantitatives Maß für die Gesundheit eines Patienten entsprechend seiner eigenen Beurteilung dar.

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität EQ-5D-3L Index ergab sich zum Datenschnitt 10. September 2020 kein signifikanter Unterschied in den LS-Means (least square means) zwischen den Behandlungsgruppen (LS-MW [95 %-KI]: 0,05 [0,02; 0,07]; Hedges's g [95 %-KI]: 0,28 [0,09; 0,47]). Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität EQ-5D VAS ergab sich zum Datenschnitt 10. September 2020 kein signifikanter Unterschied in den LS-Means (least square means) zwischen den Behandlungsgruppen (LS-MW [95 %-KI]: 3,97 [2,00; 5,94]; Hedges's g [95 %-KI]: 0,32 [0,13; 0,51]).

Für einen indirekten Vergleich liegen keine geeigneten Daten vor.

Für die Endpunkte gesundheitsbezogene Lebensqualität EQ-5D-3L Index und EQ-5D VAS ist ein Zusatznutzen von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab für Subpopulation D2 nicht belegt.

FKSI-19

Der FKSI-19 ist ein spezifisch auf Nierenkrebs ausgerichteter Fragebogen bestehend aus 19 Punkten, in welchem der Patient die Symptomatik und Lebensqualität des fortgeschrittenen Nierenkrebses selbst evaluiert. Der FKSI-19 wird ausführlich in der Publikation von Rothrock et al. 2013 (Rothrock et al. 2013) als Weiterentwicklung (Ergänzung) der patientenrelevanten und validierten Fragebögen FKSI-15 und FKSI-DRS beschrieben. Rao et al. 2009 beschreiben ebenfalls die Entwicklung des FKSI-19 und zeigen die gute Vergleichbarkeit zwischen dem renal cell carcinoma – symptom index (RCC-SI) mit dem FKSI-19 (Rao et al. 2009). Darüber hinaus werden dem FKSI-19 im Vergleich zum RCC-SI Vorteile zugesprochen, da mit weniger und besser bzw. klarer formulierten Fragen dasselbe Ausmaß der krankheitsbezogenen Symptome abgefragt werden kann.

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität FKSI-19 ergab sich zum Datenschnitt 10. September 2020 ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab gegenüber Sunitinib (LS-MW [95 %-KI]: 3,08 [1,87; 4,29]; Hedges's g [95 %-KI]: 0,40 [0,21; 0,59]).

Für einen indirekten Vergleich liegen keine geeigneten Daten vor.

In der Gesamtschau ergibt sich daraus gemäß AM-NutzenV (§ 5 Absatz 7 Satz 2) (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz 2019) für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität FKSI-19 ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab für Subpopulation D2.

FKSI-DRS

Der Fragebogen FKSI-DRS (9-Item-Version) stellt eine Subskala aus dem Lebensqualitätsfragebogen FKSI-19 dar. Die aus dem FKSI-Fragebogen entnommene Teilmenge besteht aus 9 Fragen, welche die vorwiegend im Zusammenhang mit Nierenkrebs stehenden Symptome aufgreifen (Rothrock et al. 2013).

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität FKSI-DRS ergab sich zum Datenschnitt 10. September 2020 ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab gegenüber Sunitinib (LS-MW [95 %-KI]: 1,52 [1,02; 2,02]; Hedges's g [95 %-KI]: 0,48 [0,29; 0,67]).

Für einen indirekten Vergleich liegen keine geeigneten Daten vor.

In der Gesamtschau ergibt sich daraus gemäß AM-NutzenV (§ 5 Absatz 7 Satz 2) (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz 2019) für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität FKSI-DRS ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab für Subpopulation D2.

Verträglichkeit

Die vorliegenden Ergebnisse basieren auf der Sicherheits-Population zum Datenschnitt: 10. September 2020. Generell zeigen diese Auswertungen ähnliche Ergebnisse zu den Ergebnissen des vorigen Datenschnitts, was für eine hohe Robustheit und Sicherheit der Ergebnisse spricht.

SUE (ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung)

In der CheckMate 9ER-Studie in Population D2 mit intermediärem oder ungünstigem Risiko nach IMDC trat bis zum 10. September 2020 bei 111 Patienten (45,1 %) (30 Tage Nachverfolgungsperiode) bzw. 124 Patienten (50,4 %) (100 Tage Nachverfolgungsperiode) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und 97 Patienten (39,0 %) (30 Tage Nachverfolgungsperiode) bzw. 110 Patienten (44,2 %) (100 Tage Nachverfolgungsperiode) im Sunitinib-Arm mindestens ein SUE ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung auf. Somit war der Anteil an Patienten mit Ereignis für die Kombinationstherapie höher und die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten SUE im Cabozantinib + Nivolumab-Arm mit 21,22 [14,49; n. e.] Monaten (30 Tage Nachverfolgung) bzw. 16,82 [12,22; 23,66] Monaten (100 Tage Nachverfolgung) kürzer als im Sunitinib-Arm mit n. e. [13,93; n. e.] Monaten (30 Tage Nachverfolgung) bzw. 19,25 [11,20; n.e.] Monaten (100 Tage Nachverfolgung). Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich im Cabozantinib +Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine numerische Reduktion des Risikos für das Auftreten eines SUE um 11 % (HR [95%-KI]: 0,89 [0,67; 1,17] bei einer Nachverfolgungsperiode von 30 Tagen bzw. 0,89 [0,69; 1,16] bei einer Nachverfolgungsperiode von 100 Tagen).

Für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ist die Nachverfolgungsperiode für den Vergleich Cabozantinib + Nivolumab vs. Sunitinib 100 Tage, während sie für den Vergleich Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib 90 Tage ist.

Im indirekten Vergleich nach Bucher für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse lag das HR [95%-KI] von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab gegenüber Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib für die Subpopulation D2 bei 0,82 [0,57; 1,18], für Patienten mit intermediärem Risiko (IMDC-Score 1 – 2) bei 0,95 [0,62; 1,44] und bei Patienten mit ungünstigem Risiko (IMDC-Score 3 – 6) bei 0,69 [0,34; 1,43] und zeigte damit eine numerische Reduktion.

Auf Basis dieser Ergebnisse gilt für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten eines SUE der Zusatznutzen von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab gemäß AM-NutzenV als nicht belegt (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz 2019).

Schwere UE (UE mit Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3 (ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung)

In der CheckMate 9ER-Studie in Population D2 mit intermediärem oder ungünstigem Risiko nach IMDC trat bis zum 10. September 2020 bei 190 Patienten (77,2 %) (30 Tage Nachverfolgungsperiode) bzw. 192 Patienten (78,0 %) (100 Tage Nachverfolgungsperiode) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und 176 Patienten (70,7 %) (30 Tage Nachverfolgungsperiode) bzw. 186 Patienten (74,4 %) (100 Tage Nachverfolgungsperiode) im Sunitinib-Arm mindestens ein schweres UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung auf. Somit war der Anteil an Patienten mit Ereignis für die Kombinationstherapie zwar höher, die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm mit 4,37 [2,79; 5,78] Monaten (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgungsperiode) jedoch länger als im Sunitinib-Arm mit 2,76 [2,10; 4,40] Monaten (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgungsperiode). Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich somit im Cabozantinib +Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine numerische Reduktion des Risikos für das Auftreten eines schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) um 14 % (HR [95%-KI]: 0,86 [0,70; 1,06]) bei einer Nachverfolgungsperiode von 30 Tagen bzw. um 15 % (HR [95%-KI]: 0,85 [0,69; 1,04]) bei einer Nachverfolgungsperiode von 100 Tagen.

Im indirekten Vergleich wird eine Nachverfolgungsperiode von 30 Tagen betrachtet, da dieser Zeitraum für beide Studien verfügbar ist.

Im indirekten Vergleich nach Bucher für schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) lag das HR [95%-KI] von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab gegenüber Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib für die Subpopulation D2 bei 0,96 [0,72; 1,26], für Patienten mit intermediärem Risiko (IMDC-Score 1 – 2) bei 0,89 [0,65; 1,49] und bei Patienten mit ungünstigem Risiko (IMDC-Score 3 – 6) bei 1,43 [0,79; 2,60].

Auf Basis dieser Ergebnisse gilt der Zusatznutzen für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten eines schweren UE (UE mit Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3) von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab gemäß AM-NutzenV als nicht belegt (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz 2019).

UE, die zum Therapieabbruch führten (ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung)

In der CheckMate 9ER-Studie in Population D2 mit intermediärem oder ungünstigem Risiko nach IMDC trat bis zum 10. September 2020 bei 74 Patienten (30,1 %) (30 Tage bzw. 100 Tage Nachverfolgungsperiode) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und 41 Patienten (16,5 %) (30 Tage Nachverfolgungsperiode) bzw. 44 Patienten (17,4 %) (100 Tage Nachverfolgungsperiode) im Sunitinib-Arm ein UE, das zum Therapieabbruch führt, ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung auf. Somit war der Anteil an Patienten mit Ereignis für die Kombinationstherapie höher. Die mediane Zeit [95%-KI] bis zum UE, das zum Therapieabbruch führt, war in beiden Armen und für beide Nachverfolgungsdauern jeweils n. e. [n. e.; n. e.] Monate. Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich somit im Cabozantinib +Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine Erhöhung des Risikos für das Auftreten eines UE, das zum Therapieabbruch führt, um 46 % (HR [95%-KI]: 1,46 [0,99; 2,15]) bei einer Nachverfolgungsperiode von 30 Tagen bzw. um 47 % (HR [95%-KI]: 1,47 [1,01; 2,13]) bei einer Nachverfolgungsperiode von 100 Tagen.

Im indirekten Vergleich wird eine Nachverfolgungsperiode von 30 Tagen betrachtet, da dieser Zeitraum für beide Studien verfügbar ist.

Im indirekten Vergleich nach Bucher für unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen, lag das HR [95%-KI] von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab gegenüber Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib für die Subpopulation D2 bei 0,80 [0,47; 1,37], für Patienten mit intermediärem Risiko (IMDC-Score 1 – 2) bei 0,80 [0,43; 1,49] und bei Patienten mit ungünstigem Risiko (IMDC-Score 3 – 6) bei 0,96 [0,33; 2,79].

Auf Basis dieser Ergebnisse gilt für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten von UE, die zum Therapieabbruch führten, der Zusatznutzen von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab AM-NutzenV als nicht belegt (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz 2019).

SUE nach SOC und PT

Im Weiteren werden jene SUE nach SOC und PT beschrieben, für die sich statistisch signifikante Unterschiede (p-Wert < 0,05) gegenüber Sunitinib ergaben und für die die Hazard Ratio und ihr Konfidenzintervall schätzbar war. Für einen indirekten Vergleich liegen keine Daten für die Subpopulationen vor.

SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Zur Nachverfolgungsperiode 30 Tage trat bei 2 Patienten (0,8 %) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und bei 13 Patienten (5,2 %) im Sunitinib-Arm mindestens ein SUE der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ auf. Die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten SUE der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems wurde in beiden Armen nicht erreicht. Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich somit im Cabozantinib + Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine signifikante Reduktion des Risikos für mindestens ein SUE der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ (HR [95%-KI]: 0,14 [0,03; 0,62]).

Zur Nachverfolgungsperiode 100 Tage trat bei 3 Patienten (1,2 %) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und bei 15 Patienten (6,0 %) im Sunitinib-Arm mindestens ein SUE der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ auf. Die mediane Zeit [95%-KI] bis zur ersten SUE der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ wurde in beiden Armen nicht erreicht. Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich somit im Cabozantinib + Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine signifikante Reduktion des Risikos für mindestens ein SUE der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ (HR [95%-KI]: 0,18 [0,05; 0,61]).

In der Gesamtschau ergibt sich daraus gemäß AM-NutzenV (§ 5 Absatz 7 Satz 2) (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz 2019) für den Endpunkt SUE der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab für Subpopulation D2.

PT Anämie

Zur Nachverfolgungsperiode 100 Tage trat bei 2 Patienten (0,8 %) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und bei 11 Patienten (4,4 %) im Sunitinib-Arm mindestens ein SUE der PT „Anämie“ auf. Die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten SUE der PT „Anämie“ wurde in beiden Armen nicht erreicht. Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich somit im Cabozantinib + Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine signifikante Reduktion des Risikos für mindestens ein SUE der PT „Anämie“ (HR [95%-KI]: 0,16 [0,04; 0,72]).

In der Gesamtschau ergibt sich daraus gemäß AM-NutzenV (§ 5 Absatz 7 Satz 2) (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz 2019) für den Endpunkt SUE der PT „Anämie“ ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab für Subpopulation D2.

SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Zur Nachverfolgungsperiode 30 Tage trat bei 10 Patienten (4,1 %) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und bei 13 Patienten (5,2 %) im Sunitinib-Arm mindestens ein SUE der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ auf. Die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten SUE der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ wurde in beiden Armen nicht erreicht. Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich somit im Cabozantinib + Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine numerische Reduktion des Risikos für mindestens ein SUE der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (HR [95%-KI]: 0,59 [0,25; 1,35]).

Zur Nachverfolgungsperiode 100 Tage trat bei 12 Patienten (4,9 %) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und bei 19 Patienten (7,6 %) im Sunitinib-Arm mindestens ein SUE der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ auf. Die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten SUE der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ wurde in beiden Armen nicht erreicht. Unter

Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich somit im Cabozantinib + Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine Reduktion des Risikos für mindestens ein SUE der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (HR [95%-KI]: 0,48 [0,23; 1,00]).

Auf Basis dieser Ergebnisse gilt für den Endpunkt Zeit bis zu SUE der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ der Zusatznutzen von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab gemäß AM-NutzenV als nicht belegt (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz 2019).

SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Zur Nachverfolgungsperiode 30 Tage trat bei 4 Patienten (1,6 %) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und bei 10 Patienten (4,0 %) im Sunitinib-Arm mindestens ein SUE der SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ auf. Die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten SUE der SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ wurde in beiden Armen nicht erreicht. Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich somit im Cabozantinib + Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine numerische Reduktion des Risikos für mindestens ein SUE der SOC „Allgemeine Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ (HR [95%-KI]: 0,32 [0,10; 1,02]).

Zur Nachverfolgungsperiode 100 Tage trat bei 5 Patienten (2,0 %) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und bei 11 Patienten (4,4 %) im Sunitinib-Arm mindestens ein SUE der SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ auf. Die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten SUE der SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ wurde in beiden Armen nicht erreicht. Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich somit im Cabozantinib + Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine numerische Reduktion des Risikos für mindestens ein SUE der SOC „Allgemeine Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ (HR [95%-KI]: 0,35 [0,12; 1,02]).

Auf Basis dieser Ergebnisse gilt für den Endpunkt Zeit bis zu SUE Erkrankungen der Nieren und Harnwege der Zusatznutzen von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab gemäß AM-NutzenV als nicht belegt (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz 2019).

UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 nach SOC und PT

Im Weiteren werden jene UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 nach SOC und PT beschrieben, für die sich statistisch signifikante Unterschiede (p-Wert < 0,05) gegenüber Sunitinib ergaben und für die die Hazard Ratio und ihr Konfidenzintervall schätzbar war. Für einen indirekten Vergleich liegen keine Daten für die Subpopulationen vor.

SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Zur Nachverfolgungsperiode 30 Tage trat bei 11 Patienten (4,5 %) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und bei 36 Patienten (14,5 %) im Sunitinib-Arm mindestens ein Ereignis der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ auf. Die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten Ereignis der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ betrug im Sunitinib-Arm 31,54 [31,54; n. e.] Monate und wurde im Cabozantinib + Ni-

volumab-Arm nicht erreicht. Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich somit im Cabozantinib + Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine signifikante Reduktion des Risikos für mindestens ein Ereignis der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (HR [95%-KI]: 0,24 [0,12; 0,47]).

Zur Nachverfolgungsperiode 100 Tage trat bei 13 Patienten (5,3 %) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und bei 38 Patienten (15,3 %) im Sunitinib-Arm mindestens ein Ereignis der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ auf. Die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten Ereignis der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ betrug im Sunitinib-Arm 31,54 [31,54; n. e.] Monate und wurde im Cabozantinib + Nivolumab-Arm nicht erreicht. Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich somit im Cabozantinib + Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine signifikante Reduktion des Risikos für mindestens ein Ereignis der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ (HR [95%-KI]: 0,28 [0,15; 0,52]).

In der Gesamtschau ergibt sich daraus gemäß AM-NutzenV (§ 5 Absatz 7 Satz 2) (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz 2019) für den Endpunkt Zeit bis zu CTCAE-Grad ≥ 3 der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab für Subpopulation D2.

PT Anämie

Zur Nachverfolgungsperiode 30 Tage trat bei 7 Patienten (2,8 %) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und bei 13 Patienten (5,2 %) im Sunitinib-Arm mindestens ein Ereignis der PT „Anämie“ auf. Die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten Ereignis der PT „Anämie“ betrug im Sunitinib-Arm 31,54 [31,54; n. e.] Monate und wurde im Cabozantinib + Nivolumab-Arm nicht erreicht. Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich somit im Cabozantinib + Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine Reduktion des Risikos für mindestens ein Ereignis der PT „Anämie“ (HR [95%-KI]: 0,43 [0,17; 1,09]).

Zur Nachverfolgungsperiode 100 Tage trat bei 8 Patienten (3,3 %) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und bei 16 Patienten (6,4 %) im Sunitinib-Arm mindestens ein Ereignis der PT „Anämie“ auf. Die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten Ereignis der PT „Anämie“ betrug im Sunitinib-Arm 31,54 [31,54; n. e.] Monate und wurde im Cabozantinib + Nivolumab-Arm nicht erreicht. Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich somit im Cabozantinib + Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine signifikante Reduktion des Risikos für mindestens ein Ereignis der PT „Anämie“ (HR [95%-KI]: 0,41 [0,18; 0,98]).

In der Gesamtschau ergibt sich daraus gemäß AM-NutzenV (§ 5 Absatz 7 Satz 2) (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz 2019) für den Endpunkt Zeit bis zu CTCAE-Grad ≥ 3 der PT „Anämie“ ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab für Subpopulation D2.

PT Neutropenie

Zur Nachverfolgungsperiode 30 Tage trat bei 2 Patienten (0,8 %) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und bei 10 Patienten (4,0 %) im Sunitinib-Arm mindestens ein Ereignis der PT „Neutropenie“ auf. Die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten Ereignis der PT „Neutropenie“ wurde in beiden Armen nicht erreicht. Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich somit im Cabozantinib + Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine signifikante Reduktion des Risikos für mindestens ein Ereignis der PT „Neutropenie“ (HR [95%-KI]: 0,15 [0,03; 0,70]).

Zur Nachverfolgungsperiode 100 Tage trat bei 2 Patienten (0,8 %) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und bei 10 Patienten (4,0 %) im Sunitinib-Arm mindestens ein Ereignis der PT „Neutropenie“ auf. Die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten Ereignis der PT „Neutropenie“ wurde in beiden Armen nicht erreicht. Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich somit im Cabozantinib + Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine signifikante Reduktion des Risikos für mindestens ein Ereignis der PT „Neutropenie“ (HR [95%-KI]: 0,16 [0,03; 0,74]).

In der Gesamtschau ergibt sich daraus gemäß AM-NutzenV (§ 5 Absatz 7 Satz 2) (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz 2019) für den Endpunkt Zeit bis zu CTCAE-Grad ≥ 3 der PT „Neutropenie“ ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab für Subpopulation D2.

PT Thrombozytopenie

Zur Nachverfolgungsperiode 30 Tage trat bei 2 Patienten (0,8 %) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und bei 11 Patienten (4,4 %) im Sunitinib-Arm mindestens ein Ereignis der PT „Thrombozytopenie“ auf. Die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten Ereignis der PT „Thrombozytopenie“ wurde in beiden Armen nicht erreicht. Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich somit im Cabozantinib + Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine signifikante Reduktion des Risikos für mindestens ein Ereignis der PT „Thrombozytopenie“ (HR [95%-KI]: 0,16 [0,04; 0,72]).

Zur Nachverfolgungsperiode 100 Tage trat bei 2 Patienten (0,8 %) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und bei 11 Patienten (4,4 %) im Sunitinib-Arm mindestens ein Ereignis der PT „Thrombozytopenie“ auf. Die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten Ereignis der PT „Thrombozytopenie“ wurde in beiden Armen nicht erreicht. Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich somit im Cabozantinib + Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine signifikante Reduktion des Risikos für mindestens ein Ereignis der PT „Thrombozytopenie“ (HR [95%-KI]: 0,17 [0,04; 0,75]).

In der Gesamtschau ergibt sich daraus gemäß AM-NutzenV (§ 5 Absatz 7 Satz 2) (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz 2019) für den Endpunkt Zeit bis zu CTCAE-Grad ≥ 3 der PT „Thrombozytopenie“ ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab für Subpopulation D2.

SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Zur Nachverfolgungsperiode 30 Tage trat bei 22 Patienten (8,9 %) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und bei 35 Patienten (14,1 %) im Sunitinib-Arm mindestens ein Ereignis der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ auf. Die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten Ereignis der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ wurde in beiden Armen nicht erreicht. Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich somit im Cabozantinib + Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine signifikante Reduktion des Risikos für mindestens ein Ereignis der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (HR [95%-KI]: 0,47 [0,27; 0,81]).

Zur Nachverfolgungsperiode 100 Tage trat bei 26 Patienten (10,6 %) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und bei 40 Patienten (16,1 %) im Sunitinib-Arm mindestens ein Ereignis der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ auf. Die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten Ereignis der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ wurde in beiden Armen nicht erreicht. Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich somit im Cabozantinib + Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine signifikante Reduktion des Risikos für mindestens ein Ereignis der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (HR [95%-KI]: 0,52 [0,32; 0,86]).

In der Gesamtschau ergibt sich daraus gemäß AM-NutzenV (§ 5 Absatz 7 Satz 2) (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz 2019) für den Endpunkt Zeit bis zu CTCAE-Grad ≥ 3 der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab für Subpopulation D2.

SOC Leber- und Gallenerkrankungen

Zur Nachverfolgungsperiode 30 Tage trat bei 19 Patienten (7,7 %) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und bei 5 Patienten (2,0 %) im Sunitinib-Arm mindestens ein Ereignis der SOC „Leber- und Gallenerkrankungen“ auf. Die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten Ereignis der SOC „Leber- und Gallenerkrankungen“ wurde in beiden Armen nicht erreicht. Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich somit im Cabozantinib + Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine signifikante Erhöhung des Risikos für mindestens ein Ereignis der SOC „Leber- und Gallenerkrankungen“ (HR [95%-KI]: 3,19 [1,19; 8,60]).

Zur Nachverfolgungsperiode 100 Tage trat bei 20 Patienten (8,1 %) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und bei 7 Patienten (2,8 %) im Sunitinib-Arm mindestens ein Ereignis der SOC „Leber- und Gallenerkrankungen“ auf. Die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten Ereignis der SOC „Leber- und Gallenerkrankungen“ wurde in beiden Armen nicht erreicht. Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich somit im Cabozantinib + Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine signifikante Erhöhung des Risikos für

mindestens ein Ereignis der SOC „Leber- und Gallenerkrankungen“ (HR [95%-KI]: 2,42 [1,01; 5,77]).

In der Gesamtschau ergibt sich daraus gemäß AM-NutzenV (§ 5 Absatz 7 Satz 2) (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz 2019) für den Endpunkt Zeit bis zu CTCAE-Grad ≥ 3 der SOC „Leber- und Gallenerkrankungen“ ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von nicht-quantifizierbaren Ausmaß von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab für Subpopulation D2.

PT Neutrophilenzahl erniedrigt

Zur Nachverfolgungsperiode 30 Tage trat bei 1 Patient (0,4 %) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und bei 11 Patienten (4,4 %) im Sunitinib-Arm mindestens ein Ereignis der PT „Neutrophilenzahl erniedrigt“ auf. Die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten Ereignis der PT „Neutrophilenzahl erniedrigt“ wurde in beiden Armen nicht erreicht. Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich somit im Cabozantinib + Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine signifikante Reduktion des Risikos für mindestens ein Ereignis der PT „Neutrophilenzahl erniedrigt“ (HR [95%-KI]: 0,08 [0,01; 0,61]).

Zur Nachverfolgungsperiode 100 Tage trat bei 1 Patient (0,4 %) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und bei 11 Patienten (4,4 %) im Sunitinib-Arm mindestens ein Ereignis der PT „Neutrophilenzahl erniedrigt“ auf. Die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten Ereignis der PT „Neutrophilenzahl erniedrigt“ wurde in beiden Armen nicht erreicht. Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich somit im Cabozantinib + Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine signifikante Reduktion des Risikos für mindestens ein Ereignis der PT „Neutrophilenzahl erniedrigt“ (HR [95%-KI]: 0,08 [0,01; 0,62]).

In der Gesamtschau ergibt sich daraus gemäß AM-NutzenV (§ 5 Absatz 7 Satz 2) (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz 2019) für den Endpunkt Zeit bis zu CTCAE-Grad ≥ 3 der PT „Neutrophilenzahl erniedrigt“ ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab für Subpopulation D2.

PT Hypophosphatämie

Zur Nachverfolgungsperiode 30 Tage trat bei 14 Patienten (5,7 %) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und bei 3 Patienten (1,2 %) im Sunitinib-Arm mindestens ein Ereignis der PT „Hypophosphatämie“ auf. Die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten Ereignis der PT „Hypophosphatämie“ wurde in beiden Armen nicht erreicht. Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors ergab sich somit im Cabozantinib + Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine signifikante Erhöhung des Risikos für mindestens ein Ereignis der PT „Hypophosphatämie“ (HR [95%-KI]: 4,25 [1,22; 14,83]).

Zur Nachverfolgungsperiode 100 Tage trat bei 14 Patienten (5,7 %) im Cabozantinib + Nivolumab-Arm und bei 3 Patienten (1,2 %) im Sunitinib-Arm mindestens ein Ereignis der PT „Hypophosphatämie“ auf. Die mediane Zeit [95%-KI] bis zum ersten Ereignis der PT „Hypophosphatämie“ wurde in beiden Armen nicht erreicht. Unter Berücksichtigung

des Zeitfaktors ergab sich somit im Cabozantinib + Nivolumab-Arm gegenüber dem Sunitinib-Arm eine signifikante Erhöhung des Risikos für mindestens ein Ereignis der PT „Hypophosphatämie“ (HR [95%-KI]: 4,44 [1,27; 15,49]).

In der Gesamtschau ergibt sich daraus gemäß AM-NutzenV (§ 5 Absatz 7 Satz 2) (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz 2019) für den Endpunkt Zeit bis zu CTCAE-Grad ≥ 3 der PT „Hypophosphatämie“ ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von nicht-quantifizierbaren Ausmaß von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab für Subpopulation D2.

Gesamtfazit des Zusatznutzens in der Population D2

Der Zusatznutzen für Cabozantinib gegenüber Sunitinib wird unter Abwägung der Gewichtung folgender Ergebnisse quantifiziert.

In der Gesamtschau ergeben sich vier positive und kein negativer Effekt bezüglich Mortalität, Morbidität und Lebensqualität von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab im Vergleich zu Sunitinib bzw. der vom G-BA festgelegten zVT Pembrolizumab + Axitinib. In den Endpunkten der Verträglichkeit gab es für schwere oder schwerwiegende Nebenwirkungen keine relevanten Unterschiede von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab gegenüber Sunitinib bzw. der vom G-BA festgelegten zVT Pembrolizumab + Axitinib.

Für den Mortalitätsendpunkt Gesamtüberleben zeigte Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab einen signifikanten Vorteil im Vergleich zu Sunitinib und keinen Unterschied im indirekten Vergleich gegenüber Pembrolizumab + Axitinib. Daraus wird ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab abgeleitet.

Für den Morbiditätsendpunkt Progressionsfreies Überleben zeigte Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab einen signifikanten Vorteil im Vergleich zu Sunitinib und keinen Unterschied im indirekten Vergleich gegenüber Pembrolizumab + Axitinib. Daraus wird ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab abgeleitet. Aus Sicht von Ipsen Pharma GmbH hat der Endpunkt Progressionsfreies Überleben eine hohe klinische Relevanz für die Kontrolle des Krankheitsverlaufs beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom (siehe Patientenrelevanz und Validität der Endpunkte in Abschnitt 4.2.5.2).

Für die Endpunkte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität FKSI-19 und FKSI-DRS ergaben sich statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab gegenüber Sunitinib. Für einen indirekten Vergleich liegen keine geeigneten Daten vor. Daraus wird ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab abgeleitet.

Bezüglich Sicherheit und Verträglichkeit zeigt Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab bezüglich der schwerwiegenden Nebenwirkungen SUE und schwere UE keinen Unterschied gegenüber Sunitinib. Im indirekten Vergleich zeigten sich keine Unterschiede zwischen Cabo-

zantinib in Kombination mit Nivolumab gegenüber Pembrolizumab + Axitinib bezüglich der schwerwiegenden Nebenwirkungen SUE, schwere UE und UE, die zum Therapieabbruch führen. In Bezug auf spezifische UE zeigen sich im Vergleich gegenüber Sunitinib Vorteile in Bezug auf SUE und schwere UE der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“, und der PT Anämie, sowie schwerer UE PT „Neutropenie“, der PT „Thrombozytopenie“,der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“, und der PT „Neutrophilenzahl erniedrigt“ und ein geringerer Nutzen für schwere UE der SOC „Leber- und Gallenerkrankungen“ und PT „Hypophosphatämie“; für einen indirekten Vergleich liegen keine geeigneten Daten vor. Bezüglich Verträglichkeit ergibt sich insgesamt ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen.

Somit ergibt sich insgesamt unter Abwägung der Nutzen- und Schadensaspekte für die Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit intermediärem oder ungünstigem Risiko ein nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen für Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab.

Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab ist somit eine neue Therapieoption in der Erstlinienbehandlung des Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen mit intermediärem und ungünstigem Risiko, die eine relevante Verbesserung des therapierelevanten Nutzens gezeigt hat.

Basierend auf den oben beschriebenen Ergebnissen wird für beide Populationen D1 und D2 jeweils ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen abgeleitet.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-138: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Subpopulation D1: Patienten mit günstigem Risiko	Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen
Subpopulation D2: Patienten mit intermediärem und ungünstigem Risiko	Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

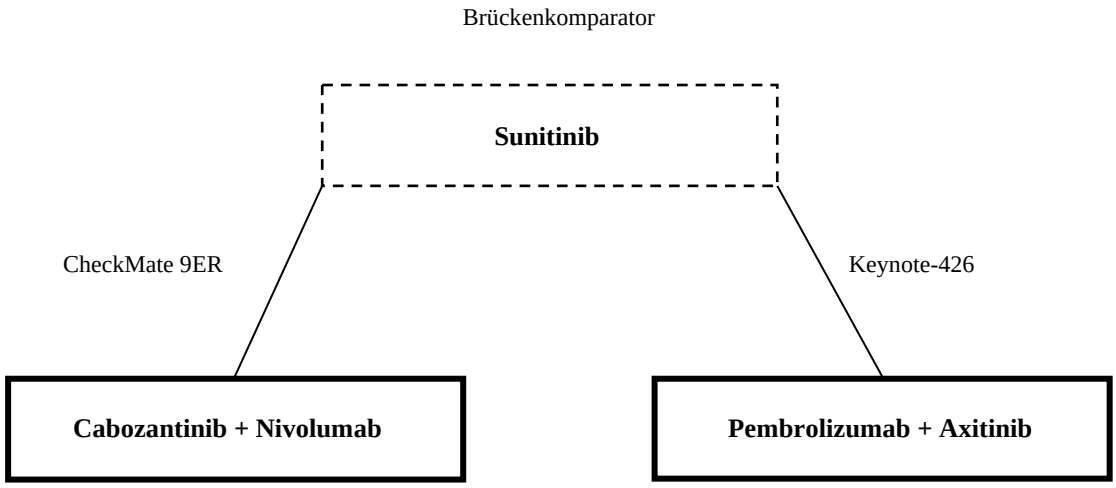
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Für den Nachweis des Zusatznutzens von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab liegen weder in der Subpopulation D1 noch in der Subpopulation D2 direkt vergleichende Studien gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT vor. Deshalb wir für beide Subpopulationen D1 und D2 jeweils ein adjustierter indirekter Vergleich über die Sunitinib-Brücke durchgeführt.

Indirekter Vergleich

Mittels systematischer Literatur- und Studienregisterrecherche konnte nur jeweils eine geeignete RCT identifiziert werden, die die zu bewertende Intervention Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab bzw. die zVT Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegen Sunitinib vergleicht. Der indirekte Vergleich wurde nach der Methode von Bucher jeweils auf Ebene gemeinsam verfügbarer Endpunkte durchgeführt (Bucher et al. 1997). Subgruppenanalysen wurden mit Ausnahme des Merkmals IMDC-Risikogruppe nicht durchgeführt, da auf Seite der Vergleichstherapie keine Daten zur Verfügung stehen.



4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen

behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005[17], Molenberghs 2010[18]). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006[19]) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006[20]) soll ausreichend begründet

[17] Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.
[18] Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.
[19] Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.
[20] Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

– Patientenpopulation
– Intervention
– Kontrolle
– Datenherkunft
– verwendete Methodik
– entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
– Untersuchungen zur Robustheit
– ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Anonymus 2020. *Correction to Lancet Oncol 2020; 21: 1563–73.* The Lancet. Oncology 21 (12), S. e553.
2. Bianchi M., Sun M., Jeldres C., Shariat S. F., Trinh Q.-D., Briganti A., Tian Z., Schmitges J., Graefen M., Perrotte P., Menon M., Montorsi F. und Karakiewicz, P. I. 2012. *Distribution of metastatic sites in renal cell carcinoma: a population-based analysis.* Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology 23 (4), S. 973–980.
3. Boer A. G. E. M. de, van Lanschot J. J. B., Stalmeier P. F. M., van Sandick J. W., Hulscher J. B. F., Haes J. C. J. M. de und Sprangers, M. A. G. 2004. *Is a single-item visual analogue scale as valid, reliable and responsive as multi-item scales in measuring quality of life?* Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation 13 (2), S. 311–320.
4. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA 2020. *Final Clinical Study Report for Study CA2099ER A Phase 3, Randomized, Open-Label Study of Nivolumab Combined with*

Cabozantinib versus Sunitinib in Participants with Previously Untreated Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Data on File*.

5. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA 2021a. *Fachinformation/Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels OPDIVO 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung*: *(Stand: April 2021)*. Verfügbar unter: https://fi.b-ms.de/opdivo, abgerufen am: 15.04.2021.
6. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA 2021b. *Fachinformation/Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels YERVOY® 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung*: *(Stand: Januar 2021)*. Verfügbar unter: https://www.fachinfo.de/suche/fi/013182, abgerufen am: 08.02.2021.
7. Bucher H. C., Guyatt G. H., Griffith L. E. und Walter, S. D. 1997. *The Results of Direct and Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials.* Journal of clinical epidemiology 50 (6), S. 683–691.
8. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz 2019. *Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV)*. Verfügbar unter: https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/BJNR232400010.html, abgerufen am: 01.12.2020.
9. Butt Z., Peipert J., Webster K., Chen C. und Cella, D. 2013. *General population norms for the Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index (FKSI).* Cancer 119 (2), S. 429–437.
10. Cella D., Li J. Z., Cappelleri J. C., Bushmakin A., Charbonneau C., Kim S. T., Chen I. und Motzer, R. J. 2008. *Quality of life in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib or interferon alfa: results from a phase III randomized trial.* Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 26 (22), S. 3763–3769.
11. Cella D., Yount S. und Du, H. 2006. *Development and validation of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index (FKSI).* The journal of supportive oncology 4 (n.a.), S. 191–199.
12. Choueiri T. K., Powles T., Burotto M., Bourlon M. T., Zurawski B., Oyervides Juárez V. M., Hsieh J. J., Basso U., Shah A. Y., Suarez C., Hamzaj A., Barrios C. H., Richardet M., Pook D., Tomita Y., Escudier B., Zhang J., Simsek B., Apolo A. B. und Motzer, R. J. 2020. *696O_PR Nivolumab + cabozantinib vs sunitinib in first-line treatment for advanced renal cell carcinoma: First results from the randomized phase III CheckMate 9ER trial.* Annals of Oncology 31 (Supplement 4), S. S1159.
13. Choueiri T. K., Powles T., Burotto M., Escudier B., Bourlon M. T., Zurawski B., Oyervides Juárez V. M., Hsieh J. J., Basso U., Shah A. Y., Suárez C., Hamzaj A., Goh J. C., Barrios C., Richardet M., Porta C., Kowalyszyn R., Feregrino J. P., Żołnierek J., Pook D., Kessler E. R., Tomita Y., Mizuno R., Bedke J., Zhang J., Maurer M. A., Simsek B., Ejzykowicz F., Schwab G. M., Apolo A. B. und Motzer, Robert J. 2021. *Nivolumab plus Cabozantinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma.* N Engl J Med 384 (9), S. 829–841.
14. ClinicalTrials.gov 2020. *Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Axitinib Versus Sunitinib Monotherapy in Participants*

With Renal Cell Carcinoma (MK-3475-426/KEYNOTE-426): *NCT02853331 / 3475-426 2016-000588-17 163460 MK-3475-426 KEYNOTE-426*. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02853331, abgerufen am: 01.03.2021.

15. ClinicalTrials.gov 2021. *A Study of Nivolumab Combined With Cabozantinib Compared to Sunitinib in Previously Untreated Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma (CheckMate 9ER)*: *NCT03141177 / 2017-000759-20 / CA209-9ER*. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03141177, abgerufen am: 01.03.2021.
16. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO) 2020. *Nierenzellkarzinom (Hypernephrom) Leitlinie (Stand: Mai 2020)*. Verfügbar unter: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/nierenzellkarzinom-hypernephrom/@@guideline/html/index.html, abgerufen am: 01.12.2020.
17. Eisenhauer E. A., Therasse P., Bogaerts J., Schwartz L. H., Sargent D., Ford R., Dancey J., Arbuck S., Gwyther S., Mooney M., Rubinstein L., Shankar L., Dodd L., Kaplan R., Lacombe D. und Verweij, J. 2009. *New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1).* European journal of cancer (Oxford, England : 1990) 45 (2), S. 228–247.
18. EU Clinical Trials Register 0000a. *A Phase 3, Randomized, Open-Label Study of Nivolumab Combined with Cabozantinib versus Sunitinib in Participants with Previously Untreated, Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma*: *2017-000759-20 / CA209-9ER*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000759-20, abgerufen am: 01.03.2021.
19. EU Clinical Trials Register 0000b. *A Phase III Randomized, Open-label Study to Evaluate Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination with Axitinib versus Sunitinib Monotherapy as a First-line Treatment for Locally A…*: *2016-000588-17 / MK-3475-426*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000588-17, abgerufen am: 01.03.2021.
20. European Medicines Agency (EMA) 1998. *ICH Topic E 9, Note for Guidance on Statistical Principles for Clinical Trials*. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002928.pdf, abgerufen am: 29.09.2017.
21. European Medicines Agency (EMA) 2008. *Methodological considerations for using progression-free survival (pfs) as primary endpoint in confirmatory trials for registration*. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2009/12/WC500017749.pdf, abgerufen am: 01.12.2020.
22. European Medicines Agency (EMA) 2021. *Draft guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man - Revision 6*: *Stand: 16.11.2020*. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-6_en.pdf, abgerufen am: 30.03.2021.
23. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020a. *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Nierenzellkarzinom, Erstlinie, Kombination mit Axitinib)*: *14. Mai 2020*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-

4289/2020-05-14_AM-RL-XII_Pembrolizumab-RCC_D-502.pdf, abgerufen am: 09.03.2021.

24. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020b. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Avelumab (neues Anwendungsgebiet: Nierenzellkarzinom, Erstlinie, Kombination mit Axitinib)*: *14. Mai 2020*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6564/2020-05-14_AM-RL_XII_Avelumab_D-504_TrG_aktualisiert.pdf, abgerufen am: 08.02.2021.
25. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020c. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Nierenzellkarzinom, Erstlinie, Kombination mit Axitinib)*: *14. Mai 2020*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6565/2020-05-14_AM-RL-XII_Pembrolizumab-RCC_D-502_TrG.pdf, abgerufen am: 09.03.2021.
26. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020d. *Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses*: *in der Fassung vom 18. Dezember 2008 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009 in Kraft getreten am 1. April 2009 zuletzt geändert am 20. November 2020 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 24.02.2021 B1 in Kraft getreten am 25. Februar 2021*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2409/VerfO_2020-11-20_iK-2021-02-25.pdf, abgerufen am: 23.03.2021.
27. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. *Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß§ 8 Abs, 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2020-B-338. Data on file*.
28. Herschbach P., Keller M., Knight L., Brandl T., Huber B., Henrich G. und Marten-Mittag, B. 2004. *Psychological problems of cancer patients: a cancer distress screening with a cancer-specific questionnaire.* British journal of cancer 91 (3), S. 504–511.
29. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2011. *Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie Version 1.1*: *Stand: 21.11.2011*. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/A10-05_Rapid_Report_Version_1-1_Surrogatendpunkte_in_der_Onkologie.pdf, abgerufen am: 01.12.2020.
30. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2020a. *Allgemeine Methoden*: *Version 6.0 vom 05.11.2020*. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html, abgerufen am: 01.12.2020.
31. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2020b. *Pembrolizumab (Nierenzellkarzinom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, A19-99, Version 1.0.* Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3426/2019-12-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Pembrolizumab_D-502.pdf, abgerufen am: 09.03.2021.
32. Ipsen Pharma GmbH 2021. *Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) CABOMETYX® 20 mg/40 mg/60 mg Filmtabletten (Stand: März 2021)* Data on file.

33. Kaiser K., Beaumont J. L., Webster K., Yount S. E., Wagner L. I., Kuzel T. M. und David C. 2014. *Development and validation of the functional assessment of cancer therapy–antiangiogenesis subscale.* Cancer Medicine 4 (5), S. 690–698.
34. Merck KGaA 2021. *Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Bavencio 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung*: *(Stand Januar 2021)*. Verfügbar unter: https://www.fachinfo.de/suche/fi/021697, abgerufen am: 08.02.2021.
35. Merck Sharp & Dohme Corp. 2020a. *Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) KEYTRUDA® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung*: *(Stand: November 2020)*. Verfügbar unter: https://www.msd.de/fileadmin/files/fachinformationen/keytruda_loesung.pdf, abgerufen am: 08.02.2021.
36. Merck Sharp & Dohme Corp. 2020b. *Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) KEYTRUDA® 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung*: *(Stand: November 2020)*. Verfügbar unter: https://www.fachinfo.de/suche/fi/020716, abgerufen am: 08.02.2021.
37. Merck Sharp & Dohme Corp., a Subsidiary of Merck & Co., Inc., NJ, USA 0000. *A Phase III Randomized, Open-label Study to Evaluate Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination with Axitinib versus Sunitinib Monotherapy as a First-line Treatment for Locally Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC) (KEYNOTE-426)* Clinical Study Report P426V01MK3475.
38. Miller A. B., Hoogstraten B. und Staquet, M. 1981. *Reporting results of cancer treatment.* Cancer 47 (n.a.), S. 207–214.
39. Motzer R. J., Escudier B. und Oudard, S. 2008. *Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial.* The Lancet 372 (n.a.), S. 449–456.
40. Motzer R. J., Hutson T. E., Cella D., Reeves J., Hawkins R., Guo J., Nathan P., Staehler M., Souza P. de, Merchan J. R., Boleti E., Fife K., Jin J., Jones R., Uemura H., Giorgi U. de, Harmenberg U., Wang J., Sternberg C. N., Deen K., McCann L., Hackshaw M. D., Crescenzo R., Pandite L. N. und Choueiri, Toni K. 2013. *Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma.* N Engl J Med 369 (8), S. 722–731.
41. MSD Sharp & Dohme GmbH (MSD) 2019. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Pembrolizumab (KEYTRUDA®), Modul 4C*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3425/2019-11-29_Modul4C_Pembrolizumab.pdf, abgerufen am: 09.03.2021.
42. Pan X., Huang H., Huang Y., Liu B., Cui X., Gan S., Ye J., Xu D., Chen L., Zhou Q., Li L. und Hong, Y. 2015. *Sunitinib dosing schedule 2/1 improves tolerability, efficacy, and health-related quality of life in Chinese patients with metastatic renal cell carcinoma.* Urologic oncology 33 (6), S. 268.e9-15.
43. Pazdur R. 2008. *Endpoints for assessing drug activity in clinical trials.* The oncologist 13 (2), S. 19–21.
44. Peppercorn J. M., Smith T. J., Helft P. R., Debono D. J., Berry S. R., Wollins D. S., Hayes D. M., Von Roenn, Jamie H und Schnipper, Lowell E. 2011. *American society of clinical oncology statement: toward individualized care for patients with advanced cancer.*

Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 29 (6), S. 755–760.
45. Petrelli F. und Barni, Sandro 2013. *Surrogate end points and postprogression survival in renal cell carcinoma: an analysis of first-line trials with targeted therapies.* Clinical genitourinary cancer 11 (4), S. 385–389.
46. Pfizer Pharma GmbH 2020a. *Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SPC) Inlyta® 1/ 3/ 5/ 7 mg Filmtabletten*: *(Stand: Oktober 2020)*. Verfügbar unter: https://www.fachinfo.de/suche/fi/014248, abgerufen am: 28.01.2021.
47. Pfizer Pharma GmbH 2020b. *Fachinformation SUTENT® 12,5/25/37,5/50 mg Hartkapseln*: *(Stand: November 2020)*. Verfügbar unter: https://www.fachinfo.de/pdf/009871, abgerufen am: 28.01.2021.
48. Pickard A. S., Neary M. P. und Cella, D. 2007. *Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer.* Health and quality of life outcomes 5 (1), S. 70.
49. Powles T., Plimack E. R., Soulières D., Waddell T., Stus V., Gafanov R., Nosov D., Pouliot F., Melichar B., Vynnychenko I., Azevedo S. J., Borchiellini D., McDermott R. S., Bedke J., Tamada S., Yin L., Chen M., Molife L. R., Atkins M. B. und Rini, Brian I. 2020. *Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib monotherapy as first-line treatment of advanced renal cell carcinoma (KEYNOTE-426): extended follow-up from a randomised, open-label, phase 3 trial.* The Lancet. Oncology 21 (12), S. 1563–1573.
50. Rabin R. und Charro, F. de 2001. *EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group.* Annals of medicine 33 (5), S. 337–343.
51. Rao D., Butt Z., Rosenbloom S., Robinson D., Roenn J. von, Kuzel T. M. und Cella, D. 2009. *A Comparison of the Renal Cell CarcinomaeSymptom Index (RCC-SI) and the Functional Assessment of Cancer Therapy - Kidney Symptom Index (FKSI).* Journal of Pain and Symptom Management 38 (2), S. 291–298.
52. Rini B. I., Plimack E. R., Stus V., Gafanov R., Hawkins R., Nosov D., Pouliot F., Alekseev B., Soulières D., Melichar B., Vynnychenko I., Kryzhanivska A., Bondarenko I., Azevedo S. J., Borchiellini D., Szczylik C., Markus M., McDermott R. S., Bedke J., Tartas S., Chang Y.-H., Tamada S., Shou Q., Perini R. F., Chen M., Atkins M. B. und Powles, Thomas 2019. *Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma.* N Engl J Med 380 (12), S. 1116–1127.
53. Rothrock N. E., Jensen S. E., Beaumont J. L., Abernethy A. P., Jacobsen P. B., Syrjala K. und Cella, D. 2013. *Development and initial validation of the NCCN/FACT symptom index for advanced kidney cancer.* Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research 16 (5), S. 789–796.
54. Tumorregister München 2006. *Spezielle Auswertungen C64 Nierenkarzinom: Krankheitsbild*: *Stand: 01.09.2006*. Verfügbar unter: https://tumorregister-muenchen.de/facts/spec/spec_C64___02_20091129_krank.pdf, abgerufen am: 29.09.2017.
55. Victorson D., Soni M. und Cella, David 2006. *Metaanalysis of the correlation between radiographic tumor response and patient-reported outcomes.* Cancer 106 (3), S. 494–504.
56. WHO ICTRP 2020a. *A clinical study of Pembrolizumab plus axitinib vs. sunitinib in advanced kidney cancer*: *EUCTR2016-000588-17-GB.* Verfügbar unter:

https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000588-17-GB, abgerufen am: 01.03.2021.
57. WHO ICTRP 2020b. *Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Axitinib Versus Sunitinib Monotherapy in Participants With Renal Cell Carcinoma (MK-3475-426/KEYNOTE-426)*: *NCT02853331*. Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02853331, abgerufen am: 01.03.2021.
58. WHO ICTRP 2021a. *A phase 3 study of nivolumab combined with Cabozantinib (ONO-4538-81/CA2099ER)*: *JPRN-JapicCTI-184076*. Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-184076, abgerufen am: 01.03.2021.
59. WHO ICTRP 2021b. *A Phase III Randomized, Open-label Study to Evaluate Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Axitinib Versus Sunitinib Monotherapy as a First-line Treatment for Locally Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC) (KEYNOTE-426)*: *DRKS00011432*. Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00011432, abgerufen am: 01.03.2021.
60. WHO ICTRP 2021c. *A Study of Nivolumab Combined With Cabozantinib Compared to Sunitinib in Previously Untreated Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma*: *NCT03141177*. Verfügbar unter: https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03141177, abgerufen am: 01.03.2021.
61. Wong S. S.-L., Wilczynski N. L. und Haynes, R. Brian 2006. *Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE*. J Med Libr Assoc 94 (4), S. 451–455.
62. Yost K. J. und Eton, D. T. 2005. *Combining distribution- and anchor-based approaches to determine minimally important differences: the FACIT experience.* Evaluation & the health professions 28 (2), S. 172–191.
63. Zhuang S. H., Xiu L. und Elsayed, Yusri A. 2009. *Overall survival: a gold standard in search of a surrogate: the value of progression-free survival and time to progression as end points of drug efficacy.* Cancer journal (Sudbury, Mass.) 15 (5), S. 395–400.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[21]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

[21] Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-139: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Embase – Fragestellung D1 und D2

Datenbankname	EMBASE
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	01.03.2021
Zeitsegment	1974 bis 26. Februar 2021
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – *Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity* (Wong et al. 2006)

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	((renal* or kidney* or urinary* or nephr*) and (cancer* or car#ino* or adeno#ar#ino* or adenom* or tumo?r or neoplasm*)).mp.	418756
2	exp kidney carcinoma/	74542
3	(renal cell$ or Grawitz tumo?r* or renal neoplasm* or hypernephrom* or renal adeno#ar#ino* or renal cancer* or RCC).mp.	86440
4	exp kidney tumor/ or exp kidney cancer/ or exp renal cell carcinoma/	134501
5	1 or 2 or 3 or 4	427802
6	(cabozantinib* or XL184 or XL 184 or XL-184).mp.	4455
7	exp cabozantinib/	4052
8	cabometyx.mp.	82
9	(849217-68-1 or L01XE26 or BMS907351).mp.	1
10	849217-68-1.rn.	3705
11	6 or 7 or 8 or 9 or 10	4458
12	(random$ or double-blind$).tw.	1695919
13	placebo$.mp.	473683
14	12 or 13	1907952
15	5 and 11 and 14	405
16	remove duplicates from 15	396

Tabelle 4-140: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Medline – Fragestellung D1 und D2

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R)
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	01.03.2021
Zeitsegment	1946 bis 26. Februar 2021
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – *Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity* (Wong et al. 2006)[22]

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	((renal* or kidney* or urinary* or nephr*) and (cancer* or car#ino* or adeno#ar#ino* or adenom* or tumo?r or neoplasm*)).mp.	279469
2	exp Carcinoma, Renal Cell/	34234
3	(renal cell$ or Grawitz tumo?r* or renal neoplasm* or hypernephrom* or renal adeno#ar#ino* or renal cancer* or RCC).mp.	60505
4	exp Kidney Neoplasms/	75918
5	1 or 2 or 3 or 4	286483
6	(cabozantinib* or XL184 or XL 184 or XL-184).mp.	1032
7	cabometyx.mp.	12
8	(849217-68-1 or L01XE26 or BMS907351).mp.	1
9	849217-68-1.rn.	0
10	6 or 7 or 8 or 9	1033
11	randomi#ed controlled trial.pt.[23]	524046
12	randomi#ed.mp.	923292
13	placebo.mp.	222578
14	11 or 12 or 13	983663
15	5 and 10 and 14	78
16	remove duplicates from 15	78

[22] Der RCT-Filter nach Wong et al. (2006) wurde in den Suchschritten 11 und 12 modifiziert („randomi#ed“, statt „randomized“), um sowohl Publikationen mit der englischen als auch der amerikanischen Schreibweise zu identifizieren.
[23] Der RCT-Filter nach Wong et al. (2006) wurde in den Suchschritten 11 und 12 modifiziert („randomi#ed“, statt „randomized“), um sowohl Publikationen mit der englischen als auch der amerikanischen Schreibweise zu identifizieren.

Tabelle 4-141: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Cochrane Central Register of Controlled Trials – Fragestellung D1 und D2

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Register of Controlled Trials (Clinical Trials)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	01.03.2021	
Zeitsegment	1991 – Januar 2021	
Suchfilter	Keine Suchfilter verwendet	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	((renal* or kidney* or urinary* or nephr*) and (cancer* or car#ino* or adeno#ar#ino* or adenom* or tumo?r or neoplasm*)).mp.	20380
2	exp Carcinoma, Renal Cell/	959
3	(renal cell$ or Grawitz tumo?r* or renal neoplasm* or hypernephrom* or renal adeno#ar#ino* or renal cancer* or RCC).mp.	3435
4	exp Kidney Neoplasms/	1206
5	1 or 2 or 3 or 4	20557
6	(cabozantinib* or XL184 or XL 184 or XL-184).mp.	374
7	cabometyx.mp.	5
8	(849217-68-1 or L01XE26 or BMS907351).mp.	3
9	6 or 7 or 8	374
10	5 and 9	160
11	remove duplicates from 10	158

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Tabelle 4-142: Suche nach RCT für einen indirekten Vergleich mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Embase – Fragestellung D1 und D2

Datenbankname	EMBASE
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	01.03.2021
Zeitsegment	1974 bis 26. Februar 2021
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – *Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity* (Wong et al. 2006)

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	((renal* or kidney* or urinary* or nephr*) and (cancer* or car#ino* or adeno#ar#ino* or adenom* or tumo?r or neoplasm*)).mp.	418756
2	exp kidney carcinoma/	74542
3	(renal cell$ or Grawitz tumo?r* or renal neoplasm* or hypernephrom* or renal adeno#ar#ino* or renal cancer* or RCC).mp.	86440
4	exp kidney tumor/ or exp kidney cancer/ or exp renal cell carcinoma/	134501
5	1 or 2 or 3 or 4	427802
6	(cabozantinib* or XL184 or XL 184 or XL-184).mp.	4455
7	exp cabozantinib/	4052
8	cabometyx.mp.	82
9	(849217-68-1 or L01XE26 or BMS907351).mp.	1
10	849217-68-1.rn.	3705
11	6 or 7 or 8 or 9 or 10	4458
12	(random$ or double-blind$).tw.	1695919
13	placebo$.mp.	473683
14	12 or 13	1907952
15	5 and 11 and 14	405
16	remove duplicates from 15	396

Tabelle 4-143: Suche nach RCT für einen indirekten Vergleich mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Medline – Fragestellung D1 und D2

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R)
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	01.03.2021
Zeitsegment	1946 bis 26. Februar 2021
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – *Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity* (Wong et al. 2006)[24]

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	((renal* or kidney* or urinary* or nephr*) and (cancer* or car#ino* or adeno#ar#ino* or adenom* or tumo?r or neoplasm*)).mp.	279469
2	exp Carcinoma, Renal Cell/	34234
3	(renal cell$ or Grawitz tumo?r* or renal neoplasm* or hypernephrom* or renal adeno#ar#ino* or renal cancer* or RCC).mp.	60505
4	exp Kidney Neoplasms/	75918
5	1 or 2 or 3 or 4	286483
6	(cabozantinib* or XL184 or XL 184 or XL-184).mp.	1032
7	cabometyx.mp.	12
8	(849217-68-1 or L01XE26 or BMS907351).mp.	1
9	849217-68-1.rn.	0
10	6 or 7 or 8 or 9	1033
11	randomi#ed controlled trial.pt.[25]	524046
12	randomi#ed.mp.[25]	923292
13	placebo.mp.	222578
14	11 or 12 or 13	983663
15	5 and 10 and 14	78
16	remove duplicates from 15	78

[24] Der RCT-Filter nach Wong et al. (2006) wurde in den Suchschritten 11 und 12 modifiziert („randomi#ed“, statt „randomized“), um sowohl Publikationen mit der englischen als auch der amerikanischen Schreibweise zu identifizieren.
[25] Der RCT-Filter nach Wong et al. (2006) wurde in den Suchschritten 11 und 12 modifiziert („randomi#ed“, statt „randomized“), um sowohl Publikationen mit der englischen als auch der amerikanischen Schreibweise zu identifizieren.

Tabelle 4-144: Suche nach RCT für einen indirekten Vergleich mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Cochrane Central Register of Controlled Trials – Fragestellung D1 und D2

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Register of Controlled Trials (Clinical Trials)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	01.03.2021	
Zeitsegment	1991 – Januar 2021	
Suchfilter	Keine Suchfilter verwendet	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	((renal* or kidney* or urinary* or nephr*) and (cancer* or car#ino* or adeno#ar#ino* or adenom* or tumo?r or neoplasm*)).mp.	20380
2	exp Carcinoma, Renal Cell/	959
3	(renal cell$ or Grawitz tumo?r* or renal neoplasm* or hypernephrom* or renal adeno#ar#ino* or renal cancer* or RCC).mp.	3435
4	exp Kidney Neoplasms/	1206
5	1 or 2 or 3 or 4	20557
6	(cabozantinib* or XL184 or XL 184 or XL-184).mp.	374
7	cabometyx.mp.	5
8	(849217-68-1 or L01XE26 or BMS907351).mp.	3
9	6 or 7 or 8	374
10	5 and 9	160
11	remove duplicates from 10	158

Tabelle 4-145: Suche nach RCT für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib in Embase – Fragestellung D1 und D2

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	01.03.2021	
Zeitsegment	1974 bis 26. Februar 2021	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – *Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity* (Wong et al. 2006)	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	((renal* or kidney* or urinary* or nephr*) and (cancer* or car#ino* or adeno#ar#ino* or adenom* or tumo?r or neoplasm*)).mp.	418756
2	exp kidney carcinoma/	74542
3	(renal cell$ or Grawitz tumo?r* or renal neoplasm* or hypernephrom* or renal adeno#ar#ino* or renal cancer* or RCC).mp.	86440
4	exp kidney tumor/ or exp kidney cancer/ or exp renal cell carcinoma/	134501
5	1 or 2 or 3 or 4	427802
6	(Pembrolizumab or Lambrolizumab or Keytruda or MK-3475 or MK 3475 or MK3475 or SCH-900475 or SCH 900475 or SCH900475).mp.	19619
7	exp pembrolizumab/	18519
8	6 or 7	19619
9	(random$ or double-blind$).tw.	1695919
10	placebo$.mp.	473683
11	9 or 10	1907952
12	5 and 8 and 11	441
13	remove duplicates from 12	434

Tabelle 4-146: Suche nach RCT für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib in Medline – Fragestellung D1 und D2

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	01.03.2021	
Zeitsegment	1946 bis 26. Februar 2021	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – *Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity* (Wong et al. 2006)[26]	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	((renal* or kidney* or urinary* or nephr*) and (cancer* or car#ino* or adeno#ar#ino* or adenom* or tumo?r or neoplasm*)).mp.	279469
2	exp Carcinoma, Renal Cell/	34234
3	(renal cell$ or Grawitz tumo?r* or renal neoplasm* or hypernephrom* or renal adeno#ar#ino* or renal cancer* or RCC).mp.	60505
4	exp Kidney Neoplasms/ (75918	75918
5	1 or 2 or 3 or 4	286483
6	(Pembrolizumab or Lambrolizumab or Keytruda or MK-3475 or MK 3475 or MK3475 or SCH-900475 or SCH 900475 or SCH900475).mp.	5103
7	randomi#ed controlled trial.pt.[27]	524046
8	randomi#ed.mp.[27]	923292
9	placebo.mp.	222578
10	7 or 8 or 9	983663
11	5 and 6 and 10	75
12	remove duplicates from 11	75

[26] Der RCT-Filter nach Wong et al. (2006) wurde in den Suchschritten 11 und 12 modifiziert („randomi#ed“, statt „randomized“), um sowohl Publikationen mit der englischen als auch der amerikanischen Schreibweise zu identifizieren.
[27] Der RCT-Filter nach Wong et al. (2006) wurde in den Suchschritten 11 und 12 modifiziert („randomi#ed“, statt „randomized“), um sowohl Publikationen mit der englischen als auch der amerikanischen Schreibweise zu identifizieren.

Tabelle 4-147: Suche nach RCT für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib in Cochrane Central Register of Controlled Trials – Fragestellung D1 und D2

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Register of Controlled Trials (Clinical Trials)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	01.03.2021	
Zeitsegment	1991 – Januar 2021	
Suchfilter	Keine Suchfilter verwendet	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	((renal* or kidney* or urinary* or nephr*) and (cancer* or car#ino* or adeno#ar#ino* or adenom* or tumo?r or neoplasm*)).mp.	20380
2	exp Carcinoma, Renal Cell/	959
3	(renal cell$ or Grawitz tumo?r* or renal neoplasm* or hypernephrom* or renal adeno#ar#ino* or renal cancer* or RCC).mp.	3435
4	exp Kidney Neoplasms/	1206
5	1 or 2 or 3 or 4	20557
6	(Pembrolizumab or Lambrolizumab or Keytruda or MK-3475 or MK 3475 or MK3475 or SCH-900475 or SCH 900475 or SCH900475).mp.	1775
7	5 and 6	179
8	remove duplicates from 7	178

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. http://www.clinicaltrials.gov), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-148: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in clinicaltrials.gov – Fragestellung D1 und D2

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	01.03.2021
Link	https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=&type=&rslt=&age_v=&gndr=&cond=renal+cell+carcinoma+OR+urinary+cancer+OR+kidney+cancer&intr=cabozantinib+OR+XL184&titles=&outc=&spons=&lead=&id=&cntry1=&state1=&cntry2=&state2=&cntry3=&state3=&locn=&rcv_s=&rcv_e=&lup_s=&lup_e
Suchstrategie	all studies [Recruitment]; all studies [Study type]; renal cell carcinoma OR urinary cancer OR kidney cancer [Conditions] AND cabozantinib OR XL184 [Intervention]
Anzahl der Treffer	58

Tabelle 4-149: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in WHO ICTRP – Fragestellung D1 und D2

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	01.03.2021
Suchstrategie	renal cell carcinoma AND cabozantinib OR kidney carcinoma AND cabozantinib OR urinary cancer AND cabozantinib OR renal cell carcinoma AND 849217-68-1 OR kidney carcinoma AND 849217-68-1 OR 849217-68-1 OR urinary cancer AND 849217-68-1 OR renal cell carcinoma AND XL184 OR kidney carcinoma AND XL184 OR urinary cancer AND XL184
Anzahl der Treffer	133 Einträge für 74 Studien

Tabelle 4-150: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in EU-CTR – Fragestellung D1 und D2

Studienregister	EU-CTR
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/
Datum der Suche	01.03.2021
Link	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=renal+cell+carcinoma+AND+cabozantinib+OR+kidney+carcinoma+AND+cabozantinib+OR+urinary+cancer+AND+cabozantinib+OR+renal+cell+carcinoma+AND+849217-68-1+OR+kidney+carcinoma+AND+849217-68-1+OR+849217-68-1+OR+urinary+cancer+AND+849217-68-1+OR+renal+cell+carcinoma+AND+XL184+OR+kidney+carcinoma+AND+XL184+OR+urinary+cancer+AND+XL184
Suchstrategie	renal cell carcinoma AND cabozantinib OR kidney carcinoma AND cabozantinib OR urinary cancer AND cabozantinib OR renal cell carcinoma AND 849217-68-1 OR kidney carcinoma AND 849217-68-1 OR 849217-68-1 OR urinary cancer AND 849217-68-1 OR renal cell carcinoma AND XL184 OR kidney carcinoma AND XL184 OR urinary cancer AND XL184
Anzahl der Treffer	10

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Tabelle 4-151: Suche nach RCT für einen indirekten Vergleich mit dem zu bewertenden Arzneimittel in clinicaltrials.gov – Fragestellung D1 und D2

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	01.03.2021
Link	https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=&type=&rslt=&age_v=&gndr=&cond=renal+cell+carcinoma+OR+urinary+cancer+OR+kidney+cancer&intr=cabozantinib+OR+XL184&titles=&outc=&spons=&lead=&id=&cntry1=&state1=&cntry2=&state2=&cntry3=&state3=&locn=&rcv_s=&rcv_e=&lup_s=&lup_e
Suchstrategie	all studies [Recruitment]; all studies [Study type]; renal cell carcinoma OR urinary cancer OR kidney cancer [Conditions] AND cabozantinib OR XL184 [Intervention]
Anzahl der Treffer	58

Tabelle 4-152: Suche nach RCT für einen indirekten Vergleich mit dem zu bewertenden Arzneimittel in WHO ICTRP – Fragestellung D1 und D2

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	01.03.2021
Suchstrategie	renal cell carcinoma AND cabozantinib OR kidney carcinoma AND cabozantinib OR urinary cancer AND cabozantinib OR renal cell carcinoma AND 849217-68-1 OR kidney carcinoma AND 849217-68-1 OR 849217-68-1 OR urinary cancer AND 849217-68-1 OR renal cell carcinoma AND XL184 OR kidney carcinoma AND XL184 OR urinary cancer AND XL184
Anzahl der Treffer	133 Einträge für 74 Studien

Tabelle 4-153: Suche nach RCT für einen indirekten Vergleich mit dem zu bewertenden Arzneimittel in EU-CTR – Fragestellung D1 und D2

Studienregister	EU-CTR
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/
Datum der Suche	01.03.2021
Link	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=renal+cell+carcinoma+AND+cabozantinib+OR+kidney+carcinoma+AND+cabozantinib+OR+urinary+cancer+AND+cabozantinib+OR+renal+cell+carcinoma+AND+849217-68-1+OR+kidney+carcinoma+AND+849217-68-1+OR+849217-68-1+OR+urinary+cancer+AND+849217-68-1+OR+renal+cell+carcinoma+AND+XL184+OR+kidney+carcinoma+AND+XL184+OR+urinary+cancer+AND+XL184
Suchstrategie	renal cell carcinoma AND cabozantinib OR kidney carcinoma AND cabozantinib OR urinary cancer AND cabozantinib OR renal cell carcinoma AND 849217-68-1 OR kidney carcinoma AND 849217-68-1 OR 849217-68-1 OR urinary cancer AND 849217-68-1 OR renal cell carcinoma AND XL184 OR kidney carcinoma AND XL184 OR urinary cancer AND XL184
Anzahl der Treffer	10

Tabelle 4-154: Suche nach RCT für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib in clinicaltrials.gov – Fragestellung D1 und D2

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	01.03.2021
Link	https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=renal+cell+carcinoma+OR+urinary+cancer+OR+kidney+cancer&intr=Pembrolizumab+OR+Lambrolizumab+OR+Keytruda+OR+MK-3475+OR+MK+3475+OR+MK3475+OR+SCH-900475+OR+SCH+900475+OR+SCH900475
Suchstrategie	all studies [Recruitment]; all studies [Study type]; renal cell carcinoma OR urinary cancer OR kidney cancer [Conditions] AND Pembrolizumab OR Lambrolizumab OR Keytruda OR MK-3475 OR MK 3475 OR MK3475 OR SCH-900475 OR SCH 900475 OR SCH900475 [Intervention]
Anzahl der Treffer	120

Tabelle 4-155: Suche nach RCT für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib in WHO ICTRP – Fragestellung D1 und D2

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	01.03.2021
Suchstrategie	renal cell carcinoma AND Pembrolizumab OR kidney carcinoma AND Pembrolizumab OR urinary cancer AND Pembrolizumab OR renal cell carcinoma AND Lambrolizumab OR kidney carcinoma AND Lambrolizumab OR Lambrolizumab OR urinary cancer AND Lambrolizumab OR renal cell carcinoma AND Keytruda OR kidney carcinoma AND Keytruda OR urinary cancer AND Keytruda OR renal cell carcinoma AND MK-3475 OR kidney carcinoma AND MK-3475 OR urinary cancer AND MK-3475 OR renal cell carcinoma AND MK 3475 OR kidney carcinoma AND MK 3475 OR urinary cancer AND MK 3475 OR renal cell carcinoma AND MK3475 OR kidney carcinoma AND MK3475 OR urinary cancer AND MK3475 OR renal cell carcinoma AND SCH-900475 OR kidney carcinoma AND SCH-900475 OR urinary cancer AND SCH-900475 OR renal cell carcinoma AND SCH 900475 OR kidney carcinoma AND SCH 900475 OR urinary cancer AND SCH 900475 OR renal cell carcinoma AND SCH900475 OR kidney carcinoma AND SCH900475 OR urinary cancer AND SCH900475
Anzahl der Treffer	141 Einträge für 83 Studien

Tabelle 4-156: Suche nach RCT für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib in EU-CTR – Fragestellung D1 und D2

Studienregister	EU-CTR
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/
Datum der Suche	01.03.2021
Link	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=renal+cell+carcinoma+AND+Pembrolizumab+OR+kidney+carcinoma+AND+Pembrolizumab+OR+urinary+cancer+AND+Pembrolizumab+OR+renal+cell+carcinoma+AND+Lambrolizumab+OR+kidney+carcinoma+AND+Lambrolizumab+OR+Lambrolizumab+OR+urinary+cancer+AND+Lambrolizumab+OR+renal+cell+carcinoma+AND+Keytruda+OR+kidney+carcinoma+AND+Keytruda+OR+urinary+cancer+AND+Keytruda+OR+renal+cell+carcinoma+AND+MK-3475+OR+kidney+carcinoma+AND+MK-3475+OR+urinary+cancer+AND+MK-3475+OR+renal+cell+carcinoma+AND+%22MK+3475%22+OR+kidney+carcinoma+AND+%22MK+3475%22+OR+urinary+cancer+AND+%22MK+3475%22+OR+renal+cell+carcinoma+AND+MK3475+OR+kidney+carcinoma+AND+MK3475+OR+urinary+cancer+AND+MK3475+OR+renal+cell+carcinoma+AND+SCH-900475+OR+kidney+carcinoma+AND+SCH-900475+OR+urinary+cancer+AND+SCH-900475+OR+renal+cell+carcinoma+AND+%22SCH+900475%22+OR+kidney+carcinoma+AND+%22SCH+900475%22+OR+urinary+cancer+AND+%22SCH+900475%22+OR+renal+cell+carcinoma+AND+SCH900475+OR+kidney+carcinoma+AND+SCH900475+OR+urinary+cancer+AND+SCH900475
Suchstrategie	renal cell carcinoma AND Pembrolizumab OR kidney carcinoma AND Pembrolizumab OR urinary cancer AND Pembrolizumab OR renal cell carcinoma AND Lambrolizumab OR kidney carcinoma AND Lambrolizumab OR Lambrolizumab OR urinary cancer AND Lambrolizumab OR renal cell carcinoma AND Keytruda OR kidney carcinoma AND Keytruda OR urinary cancer AND Keytruda OR renal cell carcinoma AND MK-3475 OR kidney carcinoma AND MK-3475 OR urinary cancer AND MK-3475 OR renal cell carcinoma AND "MK 3475" OR kidney carcinoma AND "MK 3475" OR urinary cancer AND "MK 3475" OR renal cell carcinoma AND MK3475 OR kidney carcinoma AND MK3475 OR urinary cancer AND MK3475 OR renal cell carcinoma AND SCH-900475 OR kidney carcinoma AND SCH-900475 OR urinary cancer AND SCH-900475 OR renal cell carcinoma AND "SCH 900475" OR kidney carcinoma AND "SCH 900475" OR urinary cancer AND "SCH 900475" OR renal cell carcinoma AND SCH900475 OR kidney carcinoma AND SCH900475 OR urinary cancer AND SCH900475
Anzahl der Treffer	3

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Es wurden keine im Volltext gesichteten Publikationen gemäß der Ein- und Ausschlusskriterien ausgeschlossen.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Es wurden keine im Volltext gesichteten Publikationen gemäß der Ein- und Ausschlusskriterien ausgeschlossen.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Fragestellung D1

1a. ClinicalTrialsGOV 2013. *A Drug-Drug Interaction Study of the Effects of XL184 (Cabozantinib) on Rosiglitazone in Subjects With Solid Tumors*: *NCT01100619*. Studiennummer des Sponsors: *XL184-008.* Exelixis (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01100619, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

2a. ClinicalTrialsGOV 2018. *A Study of Cabozantinib (XL184) vs Everolimus in Subjects With Metastatic Renal Cell Carcinoma*: *NCT01865747*. Studiennummer des Sponsors: *XL184-308.* Exelixis (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01865747, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

3a. ClinicalTrialsGOV 2019. *A Study of CaBozantinib in Patients With Advanced or Unresectable Renal cEll cArcinoma*: *NCT03463681 / 2018-000582-36*. Studiennummer des Sponsors: *BREAKPOINT*. Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03463681, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

4a. ClinicalTrialsGOV 2019. *Cabozantinib Real-life Use for Advanced Renal Cell Carcinoma in France: a Retrospective Descriptive Non-interventional Study of 2 Cohorts*: *NCT03744585*. Studiennummer des Sponsors: *A-FR-60000-006.* Ipsen (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03744585, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A5.

5a. ClinicalTrialsGOV 2019. *CANTATA: CB-839 With Cabozantinib vs. Cabozantinib With Placebo in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma*: *NCT03428217*. Studiennummer des Sponsors: *CX-839-008.* Calithera Biosciences, Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03428217, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

6a. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Non-interventional Retrospective Study to Describe Early Clinical Experience With Cabozantinib in Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma (RCC) in the UK*: *NCT03696407*. Studiennummer des Sponsors: *A-GB-60000-017.* Ipsen (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03696407, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A5.

7a. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Phase 2 Study of Cabozantinib in Japanese Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma*: *NCT03339219*. Studiennummer des Sponsors: *Cabozantinib-2001 U1111-1201-4230 JapicCTI-173763.* Takeda (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03339219, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A5.
8a. ClinicalTrialsGOV 2020. *Cabometyx and Avelumab in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC)*: *NCT03200587*. Studiennummer des Sponsors: *HCI102309.* University of Utah (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03200587, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.
9a. ClinicalTrialsGOV 2020. *Cabozantinib for Advanced Urothelial Cancer*: *NCT01688999*. Studiennummer des Sponsors: *120205 12-C-0205.* National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01688999, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.
10a. ClinicalTrialsGOV 2020. *caBozantinib in cOllectiNg ductS Renal Cell cArcInoma*: *NCT03354884*. Studiennummer des Sponsors: *INT 150/17.* Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03354884, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A5.
11a. ClinicalTrialsGOV 2020. *Cabozantinib In Combo With NIVO + IPI In Advanced NCCRCC*: *NCT04413123*. Studiennummer des Sponsors: *19-789.* Bradley A. McGregor (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04413123, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.
12a. ClinicalTrialsGOV 2020. *Cabozantinib in the Elderly With Metastatic Renal Cell Carcinoma*: *NCT04416646*. Studiennummer des Sponsors: *ZEBRA.* Istituto Oncologico Veneto IRCCS (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04416646, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A5.
13a. ClinicalTrialsGOV 2020. *CYTO Reductive Surgery in Kidney Cancer Plus Immunotherapy and Targeted Kinase Inhibition*: *NCT04322955*. Studiennummer des Sponsors: *AAAS6927.* Mark Stein (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04322955, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.
14a. ClinicalTrialsGOV 2020. *Development of a Cabozantinib (Cabometyx) Symptom Management Application for Use in Patients With Renal Cancer*: *NCT03867045*. Studiennummer des Sponsors: *Pro00086667.* Duke University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03867045, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A5.
15a. ClinicalTrialsGOV 2020. *Individualized Treatment Strategy for Patients With Metastatic Non-clear Cell Renal Cell Carcinoma*: *NCT04644432 / 2019-001316-38*. Studiennummer des Sponsors: *UR1909 PACTIUS GCP.* Herlev and Gentofte Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04644432, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.
16a. ClinicalTrialsGOV 2020. *M8891 First in Human in Solid Tumors*: *NCT03138538*. Studiennummer des Sponsors: *MS100015_0019.* EMD Serono Research & Development

Institute, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03138538, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

17a. ClinicalTrialsGOV 2020. *Neoadjuvant Cabozantinib in Treating Patients With Locally Advanced Kidney Cancer*: *NCT04022343*. Studiennummer des Sponsors: *IRB00110583 NCI-2019-02253 Winship4643-19.* Emory University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04022343, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

18a. ClinicalTrialsGOV 2020. *Non - Interventional, Retrospective Study Of Cabozantinib Treatment In Patients With Unresectable, Locally Advanced Or Metastatic Renal Cell Carcinoma Who Progressed After Previous Treatment With Checkpoint Inhibitors*: *NCT04353765*. Studiennummer des Sponsors: *F-FR-60000-066.* Ipsen (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04353765, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

19a. ClinicalTrialsGOV 2020. *Observational Real-life Study of Cabozantinib in Advanced Renal Cell Carcinoma (RCC)*: *NCT04106349*. Studiennummer des Sponsors: *A-BE-60000-047.* Ipsen (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04106349, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A5.

20a. ClinicalTrialsGOV 2020. *Spanish Real-World Evidence Cabozantinib*: *NCT04510688*. Studiennummer des Sponsors: *SOGUG-2017-A-IEC(REN)-7.* Spanish Oncology Genito-Urinary Group (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04510688, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A5.

21a. ClinicalTrialsGOV 2020. *Study of Cabozantinib Efficacy, Safety and Tolerability in Metastatic Renal Carcinoma in Aged Fragile Patients: CABOMAYOR Study*: *NCT04134390 / 2019-001639-30*. Studiennummer des Sponsors: *CABOMAYOR.* Spanish Oncology Genito-Urinary Group (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04134390, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A5.

22a. ClinicalTrialsGOV 2020. *Study of Cabozantinib in Combination With Atezolizumab to Subjects With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors*: *NCT03170960*. Studiennummer des Sponsors: *XL184-021.* Exelixis (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03170960, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

23a. ClinicalTrialsGOV 2020. *Study of CAbozantinib in Combination With AtezolizumaB for Muscle-Invasive BladdEr Cancer (ABATE)*: *NCT04289779*. Studiennummer des Sponsors: *HCRN GU18-343.* Deepak Kilari (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04289779, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

24a. ClinicalTrialsGOV 2020. *Study of Pembrolizumab and Cabozantinib in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma*: *NCT03149822*. Studiennummer des Sponsors: *16-2300.cc.* University of Colorado, Denver (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03149822, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

25a. ClinicalTrialsGOV 2020. *Study of the Glutaminase Inhibitor CB-839 in Solid Tumors*: *NCT02071862*. Studiennummer des Sponsors: *CX-839-001.* Calithera Biosciences, Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02071862, abgerufen am:

01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.
26a. ClinicalTrialsGOV 2020. *Study on the Utilization of Cabozantinib in Adult Patients With Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma (RCC) in 2nd Line Treatment Following Prior Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)-Targeted Therapy Under Real-real Life Clinical Setting in France*: *NCT04609800*. Studiennummer des Sponsors: *A-FR-60000-070.* Ipsen (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04609800, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.
27a. ClinicalTrialsGOV 2020. *TDM for Optimized Outcome in Patients With mRCC*: *NCT04659343*. Studiennummer des Sponsors: *1-10-72-277-19.* Frede Donskov (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04659343, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.
28a. ClinicalTrialsGOV 2021. *A Phase 1, Dose-Escalation Trial of PT2385 Tablets In Patients With Advanced Clear Cell Renal Cell Carcinoma*: *NCT02293980*. Studiennummer des Sponsors: *3795-001 PT2385-101.* Peloton Therapeutics, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02293980, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.
29a. ClinicalTrialsGOV 2021. *A Study of Atezolizumab in Combination With Cabozantinib Compared to Cabozantinib Alone in Participants With Advanced Renal Cell Carcinoma After Immune Checkpoint Inhibitor Treatment*: *NCT04338269*. Studiennummer des Sponsors: *WO41994.* Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04338269, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.
30a. ClinicalTrialsGOV 2021. *A Study of Belzutifan (MK-6482) in Combination With Lenvatinib Versus Cabozantinib for Treatment of Renal Cell Carcinoma (MK-6482-011)*: *NCT04586231 / 2020-002075-35*. Studiennummer des Sponsors: *6482-011 MK-6482-011*. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04586231, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.
31a. ClinicalTrialsGOV 2021. *A Study of Bempegaldesleukin (NKTR-214: BEMPEG) in Combination With Nivolumab Compared With the Investigator's Choice of a Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI) Therapy (Either Sunitinib or Cabozantinib Monotherapy) for Advanced Metastatic Renal Cell Carcinoma (RCC)*: *NCT03729245*. Studiennummer des Sponsors: *17-214-09 CA045002.* Nektar Therapeutics (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03729245, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.
32a. ClinicalTrialsGOV 2021. *A Study of Nivolumab In Combination With Cabozantinib in Patients With Non-Clear Cell Renal Cell Carcinoma*: *NCT03635892*. Studiennummer des Sponsors: *18-254.* Memorial Sloan Kettering Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03635892, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A5.
33a. ClinicalTrialsGOV 2021. *A Study to Compare Bempegaldesleukin (BEMPEG: NKTR-214) Combined With Nivolumab and Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI) to Nivolumab and TKI Alone in Participants With Previously Untreated Kidney Cancer That is Advanced or Has Spread*: *NCT04540705 / 2018-003200-39*. Studiennummer des Sponsors: *CA045-011*

18-214-15. Bristol-Myers Squibb (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04540705, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A3.

34a. ClinicalTrialsGOV 2021. *A Trial of Belzutifan (PT2977, MK-6482) in Combination With Cabozantinib in Patients With Clear Cell Renal Cell Carcinoma (ccRCC)*: *NCT03634540*. Studiennummer des Sponsors: *6482-003 PT2977-201*. Peloton Therapeutics, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03634540, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

35a. ClinicalTrialsGOV 2021. *ANZUP - Non-clear Cell Post Immunotherapy CABozantinib (UNICAB)*: *NCT03685448*. Studiennummer des Sponsors: *ANZUP1802*. Australian and New Zealand Urogenital and Prostate Cancer Trials Group (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03685448, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

36a. ClinicalTrialsGOV 2021. *BIOREN (Predictive BIOmarkers in Metastatic RENal Cancer)*: *NCT03628859*. Studiennummer des Sponsors: *BIOREN (ET18-017)*. Centre Leon Berard (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03628859, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

37a. ClinicalTrialsGOV 2021. *CaboCHECK - Cabozantinib in Adult Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma Following Prior Systemic Check Point Inhibition Therapy: a Retrospective, Non-interventional Study*: *NCT04147143*. Studiennummer des Sponsors: *CaboCHECK*. Institut für Klinische Krebsforschung IKF GmbH at Krankenhaus Nordwest (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04147143, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

38a. ClinicalTrialsGOV 2021. *Cabozantinib as Subsequent Therapy to an Immune Checkpoint Based Therapy in Renal Cell Carcinoma*: *NCT04714697*. Studiennummer des Sponsors: *AT ASIA*. Asan Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04714697, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

39a. ClinicalTrialsGOV 2021. *Cabozantinib or Sunitinib Malate in Treating Participants With Metastatic Variant Histology Renal Cell Carcinoma*: *NCT03541902*. Studiennummer des Sponsors: *2017-0725 NCI-2018-01041 P30CA016672*. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03541902, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

40a. ClinicalTrialsGOV 2021. *Cabozantinib S-malate and Nivolumab With or Without Ipilimumab in Treating Patients With Metastatic Genitourinary Tumors*: *NCT02496208*. Studiennummer des Sponsors: *NCI-2014-02379 15-C-0160 150160 P141706 9681 UM1CA186712 UM1CA186716 UM1CA186717 ZIABC011078*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02496208, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

41a. ClinicalTrialsGOV 2021. *Cabozantinib-S-Malate in Treating Younger Patients With Recurrent, Refractory, or Newly Diagnosed Sarcomas, Wilms Tumor, or Other Rare Tumors*: *NCT02867592*. Studiennummer des Sponsors: *NCI-2016-01258 ADVL1622*

U10CA180886. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02867592, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

42a. ClinicalTrialsGOV 2021. *Cabozantinib-s-malate or Sunitinib Malate in Treating Patients With Previously Untreated Locally Advanced or Metastatic Kidney Cancer*: *NCT01835158*. Studiennummer des Sponsors: *NCI-2013-00820 A031203 U10CA180821 U10CA031946.* National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01835158, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

43a. ClinicalTrialsGOV 2021. *Evaluation of Cabozantinib in Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC) With Brain Metastases*: *NCT03967522*. Studiennummer des Sponsors: *CABRAMET (ET19-006).* Centre Leon Berard (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03967522, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A5.

44a. ClinicalTrialsGOV 2021. *Gevokizumab With Standard of Care Anti-cancer Therapies for Metastatic Colorectal, Gastroesophageal, and Renal Cancers*: *NCT03798626 / 2018-003952-19*. Studiennummer des Sponsors: *CVPM087A2101*. Novartis Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03798626, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

45a. ClinicalTrialsGOV 2021. *hARnessing CAbozantinib and Durvalumab Immuno-oncology Association: ARCADIA Study"*: *NCT03824691*. Studiennummer des Sponsors: *INT 180/18.* Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03824691, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

46a. ClinicalTrialsGOV 2021. *Immunotherapy With Nivolumab and Ipilimumab Followed by Nivolumab or Nivolumab With Cabozantinib for Patients With Advanced Kidney Cancer, The PDIGREE Study*: *NCT03793166*. Studiennummer des Sponsors: *NCI-2018-03694 A031704 U10CA180821*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03793166, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

47a. ClinicalTrialsGOV 2021. *Non-interventional Study of Cabozantinib in Adults With Advanced Renal Cell Carcinoma*: *NCT03419572*. Studiennummer des Sponsors: *F-FR-60000-001 EUPAS19464.* Ipsen (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03419572, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A5.

48a. ClinicalTrialsGOV 2021. *Post Marketing Surveillance to Observe Safety and Effectiveness of CABOMETYX(tm) in Korea*: *NCT03776123*. Studiennummer des Sponsors: *A-KR-60000-021.* Ipsen (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03776123, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A5.

49a. ClinicalTrialsGOV 2021. *Real-world Treatment Patterns and Outcomes Among aRCC Patients on Cabozantinib or Axitinib in England*: *NCT04637204*. Studiennummer des Sponsors: *CLIN-60000-450.* Ipsen (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04637204, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A5.

50a. ClinicalTrialsGOV 2021. *Safety and Efficacy Study of AVB-S6-500 in Patients With Advanced Clear Cell Renal Cell Carcinoma*: *NCT04300140*. Studiennummer des

Sponsors: *AVB500-RCC-003.* Aravive, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04300140, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

51a. ClinicalTrialsGOV 2021. *Study of Cabozantinib as 2nd Line Treatment in Subjects With Locally Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma (RCC) With a Clear-Cell Component Who Progressed After 1st Line Treatment With Checkpoint Inhibitors*: *NCT03945773 / 2018-002820-18*. Studiennummer des Sponsors: *F-FR-60000-023.* Ipsen (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03945773, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

52a. ClinicalTrialsGOV 2021. *Study of Cabozantinib in Combination With Nivolumab and Ipilimumab in Patients With Previously Untreated Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma*: *NCT03937219*. Studiennummer des Sponsors: *XL184-313.* Exelixis (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03937219, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

53a. ClinicalTrialsGOV 2021. *Study of Cabozantinib in Patients With Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma Under Real-life Clinical Setting in 1st Line Treatment*: *NCT03647878*. Studiennummer des Sponsors: *A-DE-60000-009.* Ipsen (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03647878, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A5.

54a. ClinicalTrialsGOV 2021. *Testing Cabozantinib, Crizotinib, Savolitinib and Sunitinib in Kidney Cancer Which Has Progressed*: *NCT02761057*. Studiennummer des Sponsors: *NCI-2015-01707 S1500 U10CA180888.* National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02761057, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

55a. ClinicalTrialsGOV 2021. *Testing the Addition of a New Anti-cancer Drug, Radium-223 Dichloride, to the Usual Treatment (Cabozantinib) for Advanced Renal Cell Cancer That Has Spread to the Bone, the RadiCaL Study*: *NCT04071223*. Studiennummer des Sponsors: *NCI-2019-05619 A031801 U10CA180821.* National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04071223, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

56a. ClinicalTrialsGOV 2021. *Testing the Combination of the Anti-cancer Drugs XL184 (Cabozantinib) and Nivolumab in Patients With Advanced Cancer and HIV*: *NCT04514484*. Studiennummer des Sponsors: *NCI-2020-05956 10387 P30CA013330.* National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04514484, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

57a. ClinicalTrialsGOV 2021. *Testing the Effectiveness of Two Immunotherapy Drugs (Nivolumab and Ipilimumab) With One Anti-cancer Targeted Drug (Cabozantinib) for Rare Genitourinary Tumors*: *NCT03866382*. Studiennummer des Sponsors: *NCI-2019-01266 A031702 U10CA180821.* National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03866382, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

58a. EU-Clinical Trials Register 0. *A phase 2 open label study of caBozantinib in patients with advanced or unresectable Renal cEll cArcinoma pretreated with one*

immunochecKPOint INhibiTor (anti PD1/PDL1): *2018-000582-36*. Studiennummer des Sponsors: *BREAKPOINT*. FONDAZIONE IRCCS "ISTITUTO NAZIONALE DEI TUMORI" (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000582-36, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

59a. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 3, Randomized, Controlled Study of Cabozantinib (XL184) vs Everolimus in Subjects with Metastatic Renal Cell Carcinoma that has Progressed after Prior VEGFR Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy*: *2013-001010-14*. Studiennummer des Sponsors: *XL184-308*. Exelixis, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001010-14, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

60a. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 3, Randomized, Double-blind, Controlled Study of Cabozantinib (XL184) vs Placebo in Subjects with Hepatocellular Carcinoma Who Have Received Prior Sorafenib*: *2013-001001-91*. Studiennummer des Sponsors: *XL184-309*. Exelixis, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001001-91, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

61a. EU-Clinical Trials Register 0. *A PHASE II, MULTICENTRE, OPEN-LABEL STUDY OF CABOZANTINIB AS 2ND LINE TREATMENT IN SUBJECTS WITH UNRESECTABLE, LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC RENAL CELL CARCINOMA WITH A CLEAR-CELL COMPONENT WHO PR*: *2018-002820-18*. Studiennummer des Sponsors: *F-FR-60000-023*. Ipsen Pharma (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002820-18, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

62a. EU-Clinical Trials Register 0. *A phase I-II study to evaluate the efficacy and safety of niraparib in combination with cabozantinib (XL184) in patients with advanced urothelial cancer after failure to first-line platinum-based c*: *2017-004367-12*. Studiennummer des Sponsors: *FCR173009*. Fundación CRIS de investigación para vencer el cáncer (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004367-12, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

63a. EU-Clinical Trials Register 0. *A Randomized, Double-Blind, Controlled Phase 3 Study of Cabozantinib in Combination with Nivolumab and Ipilimumab versus Nivolumab and Ipilimumab in Subjects with Previously Untreated Advanced or M*: *2018-004567-31*. Studiennummer des Sponsors: *XL184-313*. Exelixis, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004567-31, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

64a. EU-Clinical Trials Register 0. *An adaptive multi-arm phase II trial of maintenance targeted therapy after chemotherapy in metastatic urothelial cancer*: *2015-003249-25*. Studiennummer des Sponsors: *ATLANTIS_2015*. NHS Greater Glasgow & Clyde (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003249-25, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

65a. EU-Clinical Trials Register 0. *Phase 2 Trial of XL184 (Cabozantinib) an Oral Small-Molecule Inhibitor of Multiple Kinases, in Children and Young Adults with Refractory Sarcomas, Wilms Tumor, and Other Rare Tumors*: *2019-001238-32*. Studiennummer des Sponsors: *ADVL1622.* National Cancer Institute Cancer Therapy Evaluation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001238-32, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

66a. EU-Clinical Trials Register 0. *Phase II study for the evaluation of neoadjuvant treatment with cabozantinib prior to cytoreductive nephrectomy in patients with locally advanced or metastatic renal cell carcinoma*: *2018-001201-93*. Studiennummer des Sponsors: *CABOPRE.* Fundación ONCOSUR (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001201-93, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

67a. WHO ICTRP 2015. *A Drug-Drug Interaction Study of the Effects of XL184 (Cabozantinib) on Rosiglitazone in Subjects With Solid Tumors*: *NCT01100619*. Studiennummer des Sponsors: *XL184-008.* Exelixis (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01100619, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

68a. WHO ICTRP 2018. *A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 2 Study Comparing CB-839 in Combination with Cabozantinib vs. Placebo with Cabozantinib in Patients with Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma. Randomized means allocation to CB-839 or a placebo isde termined by chance. 1 out of every 2 patients will get CB-839. Double-blinded means that neither the participant nor investigator knows what group the patient is assigned to. Every patient on study will get cabozantinib*: *2018-000363-91*. Studiennummer des Sponsors: *CX-839-008.* Calithera Biosciences Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000363-91-ES, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

69a. WHO ICTRP 2018. *Clinical trial for the evaluation of a new drug (cabozantinib) treatment given before having kidney surgery in patients with kidney cancer that is advanced or has spread*: *2018-001201-93*. Studiennummer des Sponsors: *CABOPRE.* Fundación ONCOSUR (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001201-93-ES, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

70a. WHO ICTRP 2019. *A phase II study assessing safety and efficacy of Cabozantinib for advanced or metastatic cervical carcinoma after platinum treatment failure*: *2019-002184-97*. Studiennummer des Sponsors: *CABOCOL-01*. Centre François Baclesse (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-002184-97-FR, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

71a. WHO ICTRP 2019. *A Single center Study to investigate the Efficacy and Safety of Cabozantinib in Advanced Adrenocortical Carcinoma*: *2018-001802-27*. University Hospital Wuerzburg (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001802-27-DE,

abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

72a. WHO ICTRP 2019. *Study of cabozantinib in metastatic renal carcinoma in aged fragile patients*: *2019-001639-30*. Studiennummer des Sponsors: *CABOMAYOR.* Spanish Oncology Genitourinary Group - SOGUG (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001639-30-ES, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A5.

73a. WHO ICTRP 2019. *Study of cabozantinib in renal cell carcinoma with brain metastases*: *2019-000678-41*. Centre Léon Bérard (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-000678-41-FR, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A5.

74a. WHO ICTRP 2019. *This is a randomized, double-blind, controlled trial to evaluate the efficacy and safety of cabozantinib in combination with nivolumab and ipilimumab versus nivolumab and ipilimumab in previously untreated subjects with intermediate- and poor-risk advanced or metastatic RCC*: *2018-004567-31*. Studiennummer des Sponsors: *XL184-313.* Exelixis, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004567-31-ES, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

75a. WHO ICTRP 2019. *This is a randomized, double-blind, controlled trial to evaluate the efficacy and safety of cabozantinib in combination with nivolumab and ipilimumab versus nivolumab and ipilimumab in previously untreated subjects with intermediate- and poor-risk advanced or metastatic RCC*: *2018-004567-31*. Studiennummer des Sponsors: *XL184-313.* Exelixis, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004567-31-FR, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

76a. WHO ICTRP 2020. *A Non-interventional Retrospective Study to Describe Early Clinical Experience With Cabozantinib in Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma (RCC) in the UK*: *NCT03696407*. Ipsen (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03696407, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A5.

77a. WHO ICTRP 2020. *A Phase 1, Dose-Escalation Trial of PT2385 Tablets In Patients With Advanced Clear Cell Renal Cell Carcinoma*: *NCT02293980*. Peloton Therapeutics, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02293980, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

78a. WHO ICTRP 2020. *A Phase 2 Study of Cabozantinib in Japanese Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma*: *NCT03339219*. Studiennummer des Sponsors: *Cabozantinib-2001 U1111-1201-4230 JapicCTI-173763.* Takeda (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03339219, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A5.

79a. WHO ICTRP 2020. *A Phase 3 Trial Comparing LOXO-292 to Cabozantinib or Vandetanib in Patients with RET-Mutant Medullary Thyroid Cancer*: *2019-001978-28*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001978-28-CZ, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

80a. WHO ICTRP 2020. *A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 2 Clinical Trial Comparing CB-839 in Combination with Cabozantinib vs. Placebo with Cabozantinib in Patients with Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma. Randomized means allocation to CB-839 or a placebo is determined by chance. 1 out of every 2 patients will get CB-839. Double-blinded means that neither the participant nor investigator knows what group the patient is assigned to. Every patient on study will get cabozantinib*: *2018-000363-91*. Studiennummer des Sponsors: *CX-839-008.* Calithera Biosciences Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000363-91-DE, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

81a. WHO ICTRP 2020. *A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 2 Clinical Trial Comparing CB-839 in Combination with Cabozantinib vs. Placebo with Cabozantinib in Patients with Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma. Randomized means allocation to CB-839 or a placebo is determined by chance. 1 out of every 2 patients will get CB-839. Double-blinded means that neither the participant nor investigator knows what group the patient is assigned to. Every patient on study will get cabozantinib*: *2018-000363-91*. Studiennummer des Sponsors: *CX-839-008.* Calithera Biosciences Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000363-91-GB, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

82a. WHO ICTRP 2020. *A Study of CaBozantinib in Patients With Advanced or Unresectable Renal cEll cArcinoma*: *NCT03463681*. Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03463681, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

83a. WHO ICTRP 2020. *A Study of Cabozantinib (XL184) vs Everolimus in Subjects With Metastatic Renal Cell Carcinoma*: *NCT01865747*. Studiennummer des Sponsors: *XL184-308.* Exelixis (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01865747, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

84a. WHO ICTRP 2020. *A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Atezolizumab Given in Combination with Cabozantinib Versus Cabozantinib Alone in Patients with Inoperable, Locally Advanced, or Metastatic Renal Cell Carcinoma who Experienced Radiographic Tumor Progression During or After Immune Checkpoint Inhibitor Treatment*: *2020-000502-29*. F. Hoffman-La Roche Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000502-29-GR, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

85a. WHO ICTRP 2020. *A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Atezolizumab Given in Combination with Cabozantinib Versus Cabozantinib Alone in Patients with Inoperable, Locally Advanced, or Metastatic Renal Cell Carcinoma who Experienced Radiographic Tumor Progression During or After Immune Checkpoint Inhibitor Treatment*: *2020-000502-29*. F. Hoffman-La Roche Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000502-29-GB, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

86a. WHO ICTRP 2020. *A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Atezolizumab Given in Combination with Cabozantinib Versus Cabozantinib Alone in Patients with Inoperable, Locally Advanced, or Metastatic Renal Cell Carcinoma who Experienced Radiographic Tumor Progression During or After Immune Checkpoint Inhibitor Treatment*: *2020-000502-29*. F. Hoffman-La Roche Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000502-29-PL, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

87a. WHO ICTRP 2020. *A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Atezolizumab Given in Combination with Cabozantinib Versus Cabozantinib Alone in Patients with Inoperable, Locally Advanced, or Metastatic Renal Cell Carcinoma who Experienced Radiographic Tumor Progression During or After Immune Checkpoint Inhibitor Treatment*: *2020-000502-29*. F. Hoffman-La Roche Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000502-29-DE, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

88a. WHO ICTRP 2020. *An adaptive multi-arm phase II trial of maintenance targeted therapy after chemotherapy in metastatic urothelial cancer*. Studiennummer des Sponsors: *ISRCTN25859465.* NHS Greater Glasgow and Clyde (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN25859465, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

89a. WHO ICTRP 2020. *Cabometyx and Avelumab in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC)*: *NCT03200587*. Studiennummer des Sponsors: *HCI102309.* University of Utah (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03200587, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

90a. WHO ICTRP 2020. *caBozantinib in cOllectiNg ductS Renal Cell cArcInoma*: *NCT03354884*. Studiennummer des Sponsors: *INT 150/17*. Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03354884, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A5.

91a. WHO ICTRP 2020. *Cabozantinib In Combo With NIVO + IPI In Advanced NCCRCC*: *NCT04413123*. Studiennummer des Sponsors: *19-789.* Bradley A. McGregor (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04413123, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

92a. WHO ICTRP 2020. *Cabozantinib in the Elderly With Metastatic Renal Cell Carcinoma*: *NCT04416646*. Istituto Oncologico Veneto IRCCS (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04416646, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A5.

93a. WHO ICTRP 2020. *Cabozantinib Real-life Use for Advanced Renal Cell Carcinoma in France: a Retrospective Descriptive Non-interventional Study of 2 Cohorts*: *NCT03744585*. Ipsen (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03744585, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A5.

94a. WHO ICTRP 2020. *CANTATA: CB-839 With Cabozantinib vs. Cabozantinib With Placebo in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma*: *NCT03428217*. Studiennummer des Sponsors: *CX-839-008.* Calithera Biosciences, Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03428217, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

95a. WHO ICTRP 2020. *CYTO Reductive Surgery in Kidney Cancer Plus Immunotherapy and Targeted Kinase Inhibition*: *NCT04322955*. Mark Stein (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04322955, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

96a. WHO ICTRP 2020. *Development of a Cabozantinib (Cabometyx) Symptom Management Application for Use in Patients With Renal Cancer*: *NCT03867045*. Studiennummer des Sponsors: *Pro00086667.* Duke University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03867045, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A5.

97a. WHO ICTRP 2020. *Gevokizumab With Standard of Care Anti-cancer Therapies for Metastatic Colorectal, Gastroesophageal, and Renal Cancers*: *NCT03798626*. Novartis Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03798626, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

98a. WHO ICTRP 2020. *M8891 First in Human in Solid Tumors*: *NCT03138538*. EMD Serono Research & Development Institute, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03138538, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

99a. WHO ICTRP 2020. *Neoadjuvant Cabozantinib in Treating Patients With Locally Advanced Kidney Cancer*: *NCT04022343*. Emory University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04022343, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

100a. WHO ICTRP 2020. *Niraparib in Combination With Cabozantinib (XL184) in Patients With Advanced Urothelial Cancer (NICARAGUA)*: *NCT03425201*. Fundacion CRIS de Investigación para Vencer el Cáncer (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03425201, abgerufen am:

01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

101a. WHO ICTRP 2020. *Non - Interventional, Retrospective Study Of Cabozantinib Treatment In Patients With Unresectable, Locally Advanced Or Metastatic Renal Cell Carcinoma Who Progressed After Previous Treatment With Checkpoint Inhibitors*: *NCT04353765*. Studiennummer des Sponsors: *F-FR-60000-066*. Ipsen (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04353765, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

102a. WHO ICTRP 2020. *Non-interventional Study of Cabozantinib in Adults With Advanced Renal Cell Carcinoma*: *NCT03419572*. Studiennummer des Sponsors: *F-FR-60000-001 EUPAS19464*. Ipsen (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03419572, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A5.

103a. WHO ICTRP 2020. *Observational Real-life Study of Cabozantinib in Advanced Renal Cell Carcinoma (RCC)*: *NCT04106349*. Studiennummer des Sponsors: *A-BE-60000-047*. Ipsen (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04106349, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A5.

104a. WHO ICTRP 2020. *Serial Measurements of Molecular and Architectural Responses to Therapy (SMMART) PRIME Trial*: *NCT03878524*. OHSU Knight Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03878524, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

105a. WHO ICTRP 2020. *Spanish Real-World Evidence Cabozantinib*: *NCT04510688*. Spanish Oncology Genito-Urinary Group (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04510688, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A5.

106a. WHO ICTRP 2020. *Study of Cabozantinib as 2nd Line Treatment in Subjects With Locally Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma (RCC) With a Clear-Cell Component Who Progressed After 1st Line Treatment With Checkpoint Inhibitors*: *NCT03945773*. Studiennummer des Sponsors: *F-FR-60000-023*. Ipsen (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03945773, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

107a. WHO ICTRP 2020. *Study of Cabozantinib Efficacy, Safety and Tolerability in Metastatic Renal Carcinoma in Aged Fragile Patients: CABOMAYOR Study*: *NCT04134390*. Spanish Oncology Genito-Urinary Group (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04134390, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A5.

108a. WHO ICTRP 2020. *Study of Cabozantinib in Combination With Atezolizumab to Subjects With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors*: *NCT03170960*. Studiennummer des Sponsors: *XL184-021*. Exelixis (Hrsg.). Verfügbar unter:

http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03170960, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

109a. WHO ICTRP 2020. *Study of Cabozantinib in Patients With Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma Under Real-life Clinical Setting in 1st Line Treatment*: *NCT03647878*. Ipsen (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03647878, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A5.

110a. WHO ICTRP 2020. *Study of Pembrolizumab and Cabozantinib in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma*: *NCT03149822*. Studiennummer des Sponsors: *16-2300.cc.* University of Colorado, Denver (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03149822, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

111a. WHO ICTRP 2020. *Study on the Utilization of Cabozantinib in Adult Patients With Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma (RCC) in 2nd Line Treatment Following Prior Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)-Targeted Therapy Under Real-real Life Clinical Setting in France*: *NCT04609800*. Ipsen (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04609800, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

112a. WHO ICTRP 2020. *Study to evaluate the safety, tolerability and efficacy of Cabozantinib in patients with hepatocellular carcinoma and impaired liver function*: *2019-001075-36*. Universitätsmedizin Mainz (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001075-36-DE, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

113a. WHO ICTRP 2020. *This is a randomized, double-blind, controlled trial to evaluate the efficacy and safety of cabozantinib in combination with nivolumab and ipilimumab versus nivolumab and ipilimumab in previously untreated subjects with intermediate- and poor-risk advanced or metastatic RCC*: *2018-004567-31*. Studiennummer des Sponsors: *XL184-313.* Exelixis, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004567-31-DE, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

114a. WHO ICTRP 2021. *A clinical trial on an individualized treatment strategy for patients with metastatic non-clear cell kidney cancer*: *2019-001316-38*. Department of Oncology, Herlev University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001316-38-DK, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

115a. WHO ICTRP 2021. *A Phase 3, Randomized, Controlled Study of Cabozantinib (XL184) vs Everolimus in Subjects With Metastatic Renal Cell Carcinoma That Has Progressed After Prior VEGFR Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy*: *DRKS00005393*. Studiennummer des Sponsors: *XL184-308.* Exelixis (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00005393, abgerufen am:

01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

116a. WHO ICTRP 2021. *A Study of Atezolizumab in Combination With Cabozantinib Compared to Cabozantinib Alone in Participants With Advanced Renal Cell Carcinoma After Immune Checkpoint Inhibitor Treatment*: *NCT04338269*. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04338269, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

117a. WHO ICTRP 2021. *A Study of Belzutifan (MK-6482) in Combination With Lenvatinib Versus Cabozantinib for Treatment of Renal Cell Carcinoma (MK-6482-011)*: *NCT04586231*. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04586231, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

118a. WHO ICTRP 2021. *A Study of Bempegaldesleukin (NKTR-214: BEMPEG) in Combination With Nivolumab Compared With the Investigator's Choice of a Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI) Therapy (Either Sunitinib or Cabozantinib Monotherapy) for Advanced Metastatic Renal Cell Carcinoma (RCC)*: *NCT03729245*. Nektar Therapeutics (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03729245, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

119a. WHO ICTRP 2021. *A study of cabozantinib vs. placebo in subjects with a form of liver cancer who have previously received sorafenib*: *2013-001001-91*. Studiennummer des Sponsors: *XL184-309.* Exelixis, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-001001-91-BE, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

120a. WHO ICTRP 2021. *A Study of Nivolumab In Combination With Cabozantinib in Patients With Non-Clear Cell Renal Cell Carcinoma*: *NCT03635892*. Memorial Sloan Kettering Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03635892, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A5.

121a. WHO ICTRP 2021. *A Trial of Belzutifan (PT2977, MK-6482) in Combination With Cabozantinib in Patients With Clear Cell Renal Cell Carcinoma (ccRCC)*: *NCT03634540*. Peloton Therapeutics, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03634540, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

122a. WHO ICTRP 2021. *ANZUP - Non-clear Cell Post Immunotherapy CABozantinib (UNICAB)*: *NCT03685448*. Australian and New Zealand Urogenital and Prostate Cancer Trials Group (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03685448, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

123a. WHO ICTRP 2021. *CaboCHECK - Cabozantinib in Adult Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma Following Prior Systemic Check Point Inhibition Therapy: a Retrospective, Non-interventional Study*: *NCT04147143*. Institut für Klinische Krebsforschung IKF GmbH at Krankenhaus Nordwest (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04147143, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

124a. WHO ICTRP 2021. *Cabozantinib as subsequent therapy to an immune checkpoint inhibitor based therapy in renal cell carcinoma, phase 2, multicenter, open label, interventional study (AT ASIA)*. Studiennummer des Sponsors: *KCT0005866.* Asan Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0005866, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

125a. WHO ICTRP 2021. *Cabozantinib as Subsequent Therapy to an Immune Checkpoint Based Therapy in Renal Cell Carcinoma*: *NCT04714697*. Asan Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04714697, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

126a. WHO ICTRP 2021. *Cabozantinib or Sunitinib Malate in Treating Participants With Metastatic Variant Histology Renal Cell Carcinoma*: *NCT03541902*. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03541902, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

127a. WHO ICTRP 2021. *Cabozantinib S-malate and Nivolumab With or Without Ipilimumab in Treating Patients With Metastatic Genitourinary Tumors*: *NCT02496208*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02496208, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

128a. WHO ICTRP 2021. *Cabozantinib-S-Malate in Treating Younger Patients With Recurrent, Refractory, or Newly Diagnosed Sarcomas, Wilms Tumor, or Other Rare Tumors*: *NCT02867592*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02867592, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

129a. WHO ICTRP 2021. *Cabozantinib-s-malate or Sunitinib Malate in Treating Patients With Previously Untreated Locally Advanced or Metastatic Kidney Cancer*: *NCT01835158*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01835158, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

130a. WHO ICTRP 2021. *Evaluation of Cabozantinib in Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC) With Brain Metastases*: *NCT03967522*. Studiennummer des Sponsors: *CABRAMET (ET19-006)*. Centre Leon Berard (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03967522, abgerufen am:

01.03.2021.
Ausschlussgrund: A5.
131a. WHO ICTRP 2021. *Immunotherapy With Nivolumab and Ipilimumab Followed by Nivolumab or Nivolumab With Cabozantinib for Patients With Advanced Kidney Cancer, The PDIGREE Study*: *NCT03793166*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03793166, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.
132a. WHO ICTRP 2021. *Real-world Treatment Patterns and Outcomes Among aRCC Patients on Cabozantinib or Axitinib in England*: *NCT04637204*. Ipsen (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04637204, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A5.
133a. WHO ICTRP 2021. *Safety and Efficacy Study of AVB-S6-500 in Patients With Advanced Clear Cell Renal Cell Carcinoma*: *NCT04300140*. Aravive, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04300140, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.
134a. WHO ICTRP 2021. *Study of Cabozantinib in Combination With Nivolumab and Ipilimumab in Patients With Previously Untreated Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma*: *NCT03937219*. Studiennummer des Sponsors: *XL184-313*. Exelixis (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03937219, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.
135a. WHO ICTRP 2021. *Testing Cabozantinib, Crizotinib, Savolitinib and Sunitinib in Kidney Cancer Which Has Progressed*: *NCT02761057*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02761057, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.
136a. WHO ICTRP 2021. *Testing the Addition of a New Anti-cancer Drug, Radium-223 Dichloride, to the Usual Treatment (Cabozantinib) for Advanced Renal Cell Cancer That Has Spread to the Bone, the RadiCaL Study*: *NCT04071223*. Studiennummer des Sponsors: *NCI-2019-05619 A031801 U10CA180821*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04071223, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.
137a. WHO ICTRP 2021. *Testing the Combination of the Anti-cancer Drugs XL184 (Cabozantinib) and Nivolumab in Patients With Advanced Cancer and HIV*: *NCT04514484*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04514484, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.
138a. WHO ICTRP 2021. *Testing the Effectiveness of Two Immunotherapy Drugs (Nivolumab and Ipilimumab) With One Anti-cancer Targeted Drug (Cabozantinib) for Rare Genitourinary Tumors*: *NCT03866382*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03866382,

abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Fragestellung D2

1b. ClinicalTrialsGOV 2013. *A Drug-Drug Interaction Study of the Effects of XL184 (Cabozantinib) on Rosiglitazone in Subjects With Solid Tumors*: *NCT01100619*. Studiennummer des Sponsors: *XL184-008.* Exelixis (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01100619, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

2b. ClinicalTrialsGOV 2018. *A Study of Cabozantinib (XL184) vs Everolimus in Subjects With Metastatic Renal Cell Carcinoma*: *NCT01865747*. Studiennummer des Sponsors: *XL184-308.* Exelixis (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01865747, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

3b. ClinicalTrialsGOV 2019. *A Study of CaBozantinib in Patients With Advanced or Unresectable Renal cEll cArcinoma*: *NCT03463681 / 2018-000582-36*. Studiennummer des Sponsors: *BREAKPOINT*. Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03463681, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

4b. ClinicalTrialsGOV 2019. *Cabozantinib Real-life Use for Advanced Renal Cell Carcinoma in France: a Retrospective Descriptive Non-interventional Study of 2 Cohorts*: *NCT03744585*. Studiennummer des Sponsors: *A-FR-60000-006.* Ipsen (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03744585, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A5.

5b. ClinicalTrialsGOV 2019. *CANTATA: CB-839 With Cabozantinib vs. Cabozantinib With Placebo in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma*: *NCT03428217*. Studiennummer des Sponsors: *CX-839-008.* Calithera Biosciences, Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03428217, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

6b. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Non-interventional Retrospective Study to Describe Early Clinical Experience With Cabozantinib in Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma (RCC) in the UK*: *NCT03696407*. Studiennummer des Sponsors: *A-GB-60000-017.* Ipsen (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03696407, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A5.

7b. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Phase 2 Study of Cabozantinib in Japanese Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma*: *NCT03339219*. Studiennummer des Sponsors: *Cabozantinib-2001 U1111-1201-4230 JapicCTI-173763.* Takeda (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03339219, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A5.

8b. ClinicalTrialsGOV 2020. *Cabometyx and Avelumab in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC)*: *NCT03200587*. Studiennummer des Sponsors: *HCI102309.* University of Utah (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03200587, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

9b. ClinicalTrialsGOV 2020. *Cabozantinib for Advanced Urothelial Cancer*: *NCT01688999*. Studiennummer des Sponsors: *120205 12-C-0205*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01688999, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

10b. ClinicalTrialsGOV 2020. *caBozantinib in cOllectiNg ductS Renal Cell cArcInoma*: *NCT03354884*. Studiennummer des Sponsors: *INT 150/17*. Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03354884, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A5.

11b. ClinicalTrialsGOV 2020. *Cabozantinib In Combo With NIVO + IPI In Advanced NCCRCC*: *NCT04413123*. Studiennummer des Sponsors: *19-789*. Bradley A. McGregor (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04413123, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

12b. ClinicalTrialsGOV 2020. *Cabozantinib in the Elderly With Metastatic Renal Cell Carcinoma*: *NCT04416646*. Studiennummer des Sponsors: *ZEBRA*. Istituto Oncologico Veneto IRCCS (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04416646, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A5.

13b. ClinicalTrialsGOV 2020. *CYTO Reductive Surgery in Kidney Cancer Plus Immunotherapy and Targeted Kinase Inhibition*: *NCT04322955*. Studiennummer des Sponsors: *AAAS6927*. Mark Stein (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04322955, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

14b. ClinicalTrialsGOV 2020. *Development of a Cabozantinib (Cabometyx) Symptom Management Application for Use in Patients With Renal Cancer*: *NCT03867045*. Studiennummer des Sponsors: *Pro00086667*. Duke University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03867045, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A5.

15b. ClinicalTrialsGOV 2020. *Individualized Treatment Strategy for Patients With Metastatic Non-clear Cell Renal Cell Carcinoma*: *NCT04644432 / 2019-001316-38*. Studiennummer des Sponsors: *UR1909 PACTIUS GCP*. Herlev and Gentofte Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04644432, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

16b. ClinicalTrialsGOV 2020. *M8891 First in Human in Solid Tumors*: *NCT03138538*. Studiennummer des Sponsors: *MS100015_0019*. EMD Serono Research & Development Institute, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03138538, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

17b. ClinicalTrialsGOV 2020. *Neoadjuvant Cabozantinib in Treating Patients With Locally Advanced Kidney Cancer*: *NCT04022343*. Studiennummer des Sponsors: *IRB00110583 NCI-2019-02253 Winship4643-19*. Emory University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04022343, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

18b. ClinicalTrialsGOV 2020. *Non - Interventional, Retrospective Study Of Cabozantinib Treatment In Patients With Unresectable, Locally Advanced Or Metastatic Renal Cell*

Carcinoma Who Progressed After Previous Treatment With Checkpoint Inhibitors: *NCT04353765*. Studiennummer des Sponsors: *F-FR-60000-066.* Ipsen (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04353765, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

19b. ClinicalTrialsGOV 2020. *Observational Real-life Study of Cabozantinib in Advanced Renal Cell Carcinoma (RCC)*: *NCT04106349*. Studiennummer des Sponsors: *A-BE-60000-047.* Ipsen (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04106349, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A5.

20b. ClinicalTrialsGOV 2020. *Spanish Real-World Evidence Cabozantinib*: *NCT04510688*. Studiennummer des Sponsors: *SOGUG-2017-A-IEC(REN)-7.* Spanish Oncology Genito-Urinary Group (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04510688, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A5.

21b. ClinicalTrialsGOV 2020. *Study of Cabozantinib Efficacy, Safety and Tolerability in Metastatic Renal Carcinoma in Aged Fragile Patients: CABOMAYOR Study*: *NCT04134390 / 2019-001639-30*. Studiennummer des Sponsors: *CABOMAYOR.* Spanish Oncology Genito-Urinary Group (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04134390, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A5.

22b. ClinicalTrialsGOV 2020. *Study of Cabozantinib in Combination With Atezolizumab to Subjects With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors*: *NCT03170960*. Studiennummer des Sponsors: *XL184-021.* Exelixis (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03170960, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

23b. ClinicalTrialsGOV 2020. *Study of CAbozantinib in Combination With AtezolizumaB for Muscle-Invasive BladdEr Cancer (ABATE)*: *NCT04289779*. Studiennummer des Sponsors: *HCRN GU18-343.* Deepak Kilari (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04289779, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

24b. ClinicalTrialsGOV 2020. *Study of Pembrolizumab and Cabozantinib in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma*: *NCT03149822*. Studiennummer des Sponsors: *16-2300.cc.* University of Colorado, Denver (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03149822, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

25b. ClinicalTrialsGOV 2020. *Study of the Glutaminase Inhibitor CB-839 in Solid Tumors*: *NCT02071862*. Studiennummer des Sponsors: *CX-839-001.* Calithera Biosciences, Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02071862, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

26b. ClinicalTrialsGOV 2020. *Study on the Utilization of Cabozantinib in Adult Patients With Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma (RCC) in 2nd Line Treatment Following Prior Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)-Targeted Therapy Under Real-real Life Clinical Setting in France*: *NCT04609800*. Studiennummer des Sponsors: *A-FR-60000-070.* Ipsen (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04609800, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

27b. ClinicalTrialsGOV 2020. *TDM for Optimized Outcome in Patients With mRCC*: *NCT04659343*. Studiennummer des Sponsors: *1-10-72-277-19.* Frede Donskov (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04659343, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

28b. ClinicalTrialsGOV 2021. *A Phase 1, Dose-Escalation Trial of PT2385 Tablets In Patients With Advanced Clear Cell Renal Cell Carcinoma*: *NCT02293980*. Studiennummer des Sponsors: *3795-001 PT2385-101.* Peloton Therapeutics, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02293980, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

29b. ClinicalTrialsGOV 2021. *A Study of Atezolizumab in Combination With Cabozantinib Compared to Cabozantinib Alone in Participants With Advanced Renal Cell Carcinoma After Immune Checkpoint Inhibitor Treatment*: *NCT04338269*. Studiennummer des Sponsors: *WO41994.* Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04338269, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

30b. ClinicalTrialsGOV 2021. *A Study of Belzutifan (MK-6482) in Combination With Lenvatinib Versus Cabozantinib for Treatment of Renal Cell Carcinoma (MK-6482-011)*: *NCT04586231 / 2020-002075-35*. Studiennummer des Sponsors: *6482-011 MK-6482-011*. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04586231, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

31b. ClinicalTrialsGOV 2021. *A Study of Bempegaldesleukin (NKTR-214: BEMPEG) in Combination With Nivolumab Compared With the Investigator's Choice of a Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI) Therapy (Either Sunitinib or Cabozantinib Monotherapy) for Advanced Metastatic Renal Cell Carcinoma (RCC)*: *NCT03729245*. Studiennummer des Sponsors: *17-214-09 CA045002.* Nektar Therapeutics (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03729245, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

32b. ClinicalTrialsGOV 2021. *A Study of Nivolumab In Combination With Cabozantinib in Patients With Non-Clear Cell Renal Cell Carcinoma*: *NCT03635892*. Studiennummer des Sponsors: *18-254.* Memorial Sloan Kettering Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03635892, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A5.

33b. ClinicalTrialsGOV 2021. *A Study to Compare Bempegaldesleukin (BEMPEG: NKTR-214) Combined With Nivolumab and Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI) to Nivolumab and TKI Alone in Participants With Previously Untreated Kidney Cancer That is Advanced or Has Spread*: *NCT04540705 / 2018-003200-39*. Studiennummer des Sponsors: *CA045-011 18-214-15.* Bristol-Myers Squibb (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04540705, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A3.

34b. ClinicalTrialsGOV 2021. *A Trial of Belzutifan (PT2977, MK-6482) in Combination With Cabozantinib in Patients With Clear Cell Renal Cell Carcinoma (ccRCC)*: *NCT03634540*. Studiennummer des Sponsors: *6482-003 PT2977-201*. Peloton Therapeutics, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03634540, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

35b. ClinicalTrialsGOV 2021. *ANZUP - Non-clear Cell Post Immunotherapy CABozantinib (UNICAB)*: *NCT03685448*. Studiennummer des Sponsors: *ANZUP1802.* Australian and New Zealand Urogenital and Prostate Cancer Trials Group (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03685448, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

36b. ClinicalTrialsGOV 2021. *BIOREN (Predictive BIOmarkers in Metastatic RENal Cancer)*: *NCT03628859*. Studiennummer des Sponsors: *BIOREN (ET18-017).* Centre Leon Berard (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03628859, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

37b. ClinicalTrialsGOV 2021. *CaboCHECK - Cabozantinib in Adult Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma Following Prior Systemic Check Point Inhibition Therapy: a Retrospective, Non-interventional Study*: *NCT04147143*. Studiennummer des Sponsors: *CaboCHECK.* Institut für Klinische Krebsforschung IKF GmbH at Krankenhaus Nordwest (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04147143, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

38b. ClinicalTrialsGOV 2021. *Cabozantinib as Subsequent Therapy to an Immune Checkpoint Based Therapy in Renal Cell Carcinoma*: *NCT04714697*. Studiennummer des Sponsors: *AT ASIA.* Asan Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04714697, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

39b. ClinicalTrialsGOV 2021. *Cabozantinib or Sunitinib Malate in Treating Participants With Metastatic Variant Histology Renal Cell Carcinoma*: *NCT03541902*. Studiennummer des Sponsors: *2017-0725 NCI-2018-01041 P30CA016672.* M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03541902, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

40b. ClinicalTrialsGOV 2021. *Cabozantinib S-malate and Nivolumab With or Without Ipilimumab in Treating Patients With Metastatic Genitourinary Tumors*: *NCT02496208*. Studiennummer des Sponsors: *NCI-2014-02379 15-C-0160 150160 P141706 9681 UM1CA186712 UM1CA186716 UM1CA186717 ZIABC011078.* National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02496208, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

41b. ClinicalTrialsGOV 2021. *Cabozantinib-S-Malate in Treating Younger Patients With Recurrent, Refractory, or Newly Diagnosed Sarcomas, Wilms Tumor, or Other Rare Tumors*: *NCT02867592*. Studiennummer des Sponsors: *NCI-2016-01258 ADVL1622 U10CA180886.* National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02867592, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

42b. ClinicalTrialsGOV 2021. *Cabozantinib-s-malate or Sunitinib Malate in Treating Patients With Previously Untreated Locally Advanced or Metastatic Kidney Cancer*: *NCT01835158*. Studiennummer des Sponsors: *NCI-2013-00820 A031203 U10CA180821 U10CA031946.* National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01835158, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

43b. ClinicalTrialsGOV 2021. *Evaluation of Cabozantinib in Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC) With Brain Metastases*: *NCT03967522*. Studiennummer des Sponsors: *CABRAMET (ET19-006).* Centre Leon Berard (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03967522, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A5.

44b. ClinicalTrialsGOV 2021. *Gevokizumab With Standard of Care Anti-cancer Therapies for Metastatic Colorectal, Gastroesophageal, and Renal Cancers*: *NCT03798626 / 2018-003952-19*. Studiennummer des Sponsors: *CVPM087A2101.* Novartis Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03798626, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

45a. ClinicalTrialsGOV 2021. *hARnessing CAbozantinib and Durvalumab Immuno-oncology Association: ARCADIA Study"*: *NCT03824691*. Studiennummer des Sponsors: *INT 180/18.* Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03824691, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

46b. ClinicalTrialsGOV 2021. *Immunotherapy With Nivolumab and Ipilimumab Followed by Nivolumab or Nivolumab With Cabozantinib for Patients With Advanced Kidney Cancer, The PDIGREE Study*: *NCT03793166*. Studiennummer des Sponsors: *NCI-2018-03694 A031704 U10CA180821.* National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03793166, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

47b. ClinicalTrialsGOV 2021. *Non-interventional Study of Cabozantinib in Adults With Advanced Renal Cell Carcinoma*: *NCT03419572*. Studiennummer des Sponsors: *F-FR-60000-001 EUPAS19464.* Ipsen (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03419572, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A5.

48b. ClinicalTrialsGOV 2021. *Post Marketing Surveillance to Observe Safety and Effectiveness of CABOMETYX(tm) in Korea*: *NCT03776123*. Studiennummer des Sponsors: *A-KR-60000-021.* Ipsen (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03776123, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A5.

49b. ClinicalTrialsGOV 2021. *Real-world Treatment Patterns and Outcomes Among aRCC Patients on Cabozantinib or Axitinib in England*: *NCT04637204*. Studiennummer des Sponsors: *CLIN-60000-450.* Ipsen (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04637204, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A5.

50b. ClinicalTrialsGOV 2021. *Safety and Efficacy Study of AVB-S6-500 in Patients With Advanced Clear Cell Renal Cell Carcinoma*: *NCT04300140*. Studiennummer des Sponsors: *AVB500-RCC-003.* Aravive, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04300140, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

51b. ClinicalTrialsGOV 2021. *Study of Cabozantinib as 2nd Line Treatment in Subjects With Locally Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma (RCC) With a Clear-Cell Component Who Progressed After 1st Line Treatment With Checkpoint Inhibitors*: *NCT03945773 / 2018-002820-18*. Studiennummer des Sponsors: *F-FR-60000-023.* Ipsen (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03945773, abgerufen am:

01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.
52b. ClinicalTrialsGOV 2021. *Study of Cabozantinib in Combination With Nivolumab and Ipilimumab in Patients With Previously Untreated Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma*: *NCT03937219*. Studiennummer des Sponsors: *XL184-313*. Exelixis (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03937219, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.
53b. ClinicalTrialsGOV 2021. *Study of Cabozantinib in Patients With Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma Under Real-life Clinical Setting in 1st Line Treatment*: *NCT03647878*. Studiennummer des Sponsors: *A-DE-60000-009*. Ipsen (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03647878, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A5.
54b. ClinicalTrialsGOV 2021. *Testing Cabozantinib, Crizotinib, Savolitinib and Sunitinib in Kidney Cancer Which Has Progressed*: *NCT02761057*. Studiennummer des Sponsors: *NCI-2015-01707 S1500 U10CA180888*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02761057, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.
55b. ClinicalTrialsGOV 2021. *Testing the Addition of a New Anti-cancer Drug, Radium-223 Dichloride, to the Usual Treatment (Cabozantinib) for Advanced Renal Cell Cancer That Has Spread to the Bone, the RadiCaL Study*: *NCT04071223*. Studiennummer des Sponsors: *NCI-2019-05619 A031801 U10CA180821*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04071223, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.
56b. ClinicalTrialsGOV 2021. *Testing the Combination of the Anti-cancer Drugs XL184 (Cabozantinib) and Nivolumab in Patients With Advanced Cancer and HIV*: *NCT04514484*. Studiennummer des Sponsors: *NCI-2020-05956 10387 P30CA013330*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04514484, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.
57b. ClinicalTrialsGOV 2021. *Testing the Effectiveness of Two Immunotherapy Drugs (Nivolumab and Ipilimumab) With One Anti-cancer Targeted Drug (Cabozantinib) for Rare Genitourinary Tumors*: *NCT03866382*. Studiennummer des Sponsors: *NCI-2019-01266 A031702 U10CA180821*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03866382, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.
58b. EU-Clinical Trials Register 0. *A phase 2 open label study of caBozantinib in patients with advanced or unresectable Renal cEll cArcinoma pretreated with one immunochecKPOint INhibiTor (anti PD1/PDL1)*: *2018-000582-36*. Studiennummer des Sponsors: *BREAKPOINT*. FONDAZIONE IRCCS "ISTITUTO NAZIONALE DEI TUMORI" (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000582-36, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.
59b. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 3, Randomized, Controlled Study of Cabozantinib (XL184) vs Everolimus in Subjects with Metastatic Renal Cell Carcinoma that has Progressed after Prior VEGFR Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy*: *2013-001010-*

14. Studiennummer des Sponsors: *XL184-308.* Exelixis, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001010-14, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

60b. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 3, Randomized, Double-blind, Controlled Study of Cabozantinib (XL184) vs Placebo in Subjects with Hepatocellular Carcinoma Who Have Received Prior Sorafenib*: *2013-001001-91*. Studiennummer des Sponsors: *XL184-309.* Exelixis, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001001-91, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

61b. EU-Clinical Trials Register 0. *A PHASE II, MULTICENTRE, OPEN-LABEL STUDY OF CABOZANTINIB AS 2ND LINE TREATMENT IN SUBJECTS WITH UNRESECTABLE, LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC RENAL CELL CARCINOMA WITH A CLEAR-CELL COMPONENT WHO PR*: *2018-002820-18*. Studiennummer des Sponsors: *F-FR-60000-023.* Ipsen Pharma (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002820-18, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

62b. EU-Clinical Trials Register 0. *A phase I-II study to evaluate the efficacy and safety of niraparib in combination with cabozantinib (XL184) in patients with advanced urothelial cancer after failure to first-line platinum-based c*: *2017-004367-12*. Studiennummer des Sponsors: *FCR173009.* Fundación CRIS de investigación para vencer el cáncer (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004367-12, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

63b. EU-Clinical Trials Register 0. *A Randomized, Double-Blind, Controlled Phase 3 Study of Cabozantinib in Combination with Nivolumab and Ipilimumab versus Nivolumab and Ipilimumab in Subjects with Previously Untreated Advanced or M*: *2018-004567-31*. Studiennummer des Sponsors: *XL184-313.* Exelixis, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004567-31, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

64b. EU-Clinical Trials Register 0. *An adaptive multi-arm phase II trial of maintenance targeted therapy after chemotherapy in metastatic urothelial cancer*: *2015-003249-25*. Studiennummer des Sponsors: *ATLANTIS_2015.* NHS Greater Glasgow & Clyde (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003249-25, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

65b. EU-Clinical Trials Register 0. *Phase 2 Trial of XL184 (Cabozantinib) an Oral Small-Molecule Inhibitor of Multiple Kinases, in Children and Young Adults with Refractory Sarcomas, Wilms Tumor, and Other Rare Tumors*: *2019-001238-32*. Studiennummer des Sponsors: *ADVL1622.* National Cancer Institute Cancer Therapy Evaluation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001238-32, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

66b. EU-Clinical Trials Register 0. *Phase II study for the evaluation of neoadjuvant treatment with cabozantinib prior to cytoreductive nephrectomy in patients with locally*

advanced or metastatic renal cell carcinoma: *2018-001201-93*. Studiennummer des Sponsors: *CABOPRE.* Fundación ONCOSUR (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001201-93, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

67b. WHO ICTRP 2015. *A Drug-Drug Interaction Study of the Effects of XL184 (Cabozantinib) on Rosiglitazone in Subjects With Solid Tumors*: *NCT01100619*. Studiennummer des Sponsors: *XL184-008.* Exelixis (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01100619, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

68b. WHO ICTRP 2018. *A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 2 Study Comparing CB-839 in Combination with Cabozantinib vs. Placebo with Cabozantinib in Patients with Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma. Randomized means allocation to CB-839 or a placebo isde termined by chance. 1 out of every 2 patients will get CB-839. Double-blinded means that neither the participant nor investigator knows what group the patient is assigned to. Every patient on study will get cabozantinib*: *2018-000363-91*. Studiennummer des Sponsors: *CX-839-008.* Calithera Biosciences Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000363-91-ES, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

69b. WHO ICTRP 2018. *Clinical trial for the evaluation of a new drug (cabozantinib) treatment given before having kidney surgery in patients with kidney cancer that is advanced or has spread*: *2018-001201-93*. Studiennummer des Sponsors: *CABOPRE.* Fundación ONCOSUR (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001201-93-ES, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

70b. WHO ICTRP 2019. *A phase II study assessing safety and efficacy of Cabozantinib for advanced or metastatic cervical carcinoma after platinum treatment failure*: *2019-002184-97*. Studiennummer des Sponsors: *CABOCOL-01*. Centre François Baclesse (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-002184-97-FR, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

71b. WHO ICTRP 2019. *A Single center Study to investigate the Efficacy and Safety of Cabozantinib in Advanced Adrenocortical Carcinoma*: *2018-001802-27*. University Hospital Wuerzburg (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001802-27-DE, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

72b. WHO ICTRP 2019. *Study of cabozantinib in metastatic renal carcinoma in aged fragile patients*: *2019-001639-30*. Studiennummer des Sponsors: *CABOMAYOR.* Spanish Oncology Genitourinary Group - SOGUG (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001639-30-ES, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A5.

73b. WHO ICTRP 2019. *Study of cabozantinib in renal cell carcinoma with brain metastases*: *2019-000678-41*. Centre Léon Bérard (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-000678-41-FR, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A5.

74b. WHO ICTRP 2019. *This is a randomized, double-blind, controlled trial to evaluate the efficacy and safety of cabozantinib in combination with nivolumab and ipilimumab versus nivolumab and ipilimumab in previously untreated subjects with intermediate- and poor-risk advanced or metastatic RCC*: *2018-004567-31*. Studiennummer des Sponsors: *XL184-313.* Exelixis, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004567-31-ES, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

75b. WHO ICTRP 2019. *This is a randomized, double-blind, controlled trial to evaluate the efficacy and safety of cabozantinib in combination with nivolumab and ipilimumab versus nivolumab and ipilimumab in previously untreated subjects with intermediate- and poor-risk advanced or metastatic RCC*: *2018-004567-31*. Studiennummer des Sponsors: *XL184-313.* Exelixis, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004567-31-FR, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

76b. WHO ICTRP 2020. *A Non-interventional Retrospective Study to Describe Early Clinical Experience With Cabozantinib in Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma (RCC) in the UK*: *NCT03696407*. Ipsen (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03696407, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A5.

77b. WHO ICTRP 2020. *A Phase 1, Dose-Escalation Trial of PT2385 Tablets In Patients With Advanced Clear Cell Renal Cell Carcinoma*: *NCT02293980*. Peloton Therapeutics, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02293980, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

78b. WHO ICTRP 2020. *A Phase 2 Study of Cabozantinib in Japanese Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma*: *NCT03339219*. Studiennummer des Sponsors: *Cabozantinib-2001 U1111-1201-4230 JapicCTI-173763.* Takeda (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03339219, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A5.

79b. WHO ICTRP 2020. *A Phase 3 Trial Comparing LOXO-292 to Cabozantinib or Vandetanib in Patients with RET-Mutant Medullary Thyroid Cancer*: *2019-001978-28*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001978-28-CZ, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

80b. WHO ICTRP 2020. *A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 2 Clinical Trial Comparing CB-839 in Combination with Cabozantinib vs. Placebo with Cabozantinib in Patients with Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma.*

Randomized means allocation to CB-839 or a placebo is determined by chance. 1 out of every 2 patients will get CB-839. Double-blinded means that neither the participant nor investigator knows what group the patient is assigned to. Every patient on study will get cabozantinib: *2018-000363-91*. Studiennummer des Sponsors: *CX-839-008.* Calithera Biosciences Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000363-91-DE, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

81b. WHO ICTRP 2020. *A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 2 Clinical Trial Comparing CB-839 in Combination with Cabozantinib vs. Placebo with Cabozantinib in Patients with Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma. Randomized means allocation to CB-839 or a placebo is determined by chance. 1 out of every 2 patients will get CB-839. Double-blinded means that neither the participant nor investigator knows what group the patient is assigned to. Every patient on study will get cabozantinib*: *2018-000363-91*. Studiennummer des Sponsors: *CX-839-008.* Calithera Biosciences Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000363-91-GB, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

82b. WHO ICTRP 2020. *A Study of CaBozantinib in Patients With Advanced or Unresectable Renal cEll cArcinoma*: *NCT03463681*. Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03463681, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

83b. WHO ICTRP 2020. *A Study of Cabozantinib (XL184) vs Everolimus in Subjects With Metastatic Renal Cell Carcinoma*: *NCT01865747*. Studiennummer des Sponsors: *XL184-308.* Exelixis (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01865747, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

84b. WHO ICTRP 2020. *A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Atezolizumab Given in Combination with Cabozantinib Versus Cabozantinib Alone in Patients with Inoperable, Locally Advanced, or Metastatic Renal Cell Carcinoma who Experienced Radiographic Tumor Progression During or After Immune Checkpoint Inhibitor Treatment*: *2020-000502-29*. F. Hoffman-La Roche Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000502-29-GR, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

85b. WHO ICTRP 2020. *A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Atezolizumab Given in Combination with Cabozantinib Versus Cabozantinib Alone in Patients with Inoperable, Locally Advanced, or Metastatic Renal Cell Carcinoma who Experienced Radiographic Tumor Progression During or After Immune Checkpoint Inhibitor Treatment*: *2020-000502-29*. F. Hoffman-La Roche Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000502-29-GB, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

86b. WHO ICTRP 2020. *A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Atezolizumab Given in Combination with Cabozantinib Versus Cabozantinib Alone in Patients with Inoperable, Locally Advanced, or Metastatic Renal Cell Carcinoma who Experienced Radiographic Tumor Progression During or After Immune Checkpoint Inhibitor Treatment*: *2020-000502-29*. F. Hoffman-La Roche Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000502-29-PL, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

87b. WHO ICTRP 2020. *A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Atezolizumab Given in Combination with Cabozantinib Versus Cabozantinib Alone in Patients with Inoperable, Locally Advanced, or Metastatic Renal Cell Carcinoma who Experienced Radiographic Tumor Progression During or After Immune Checkpoint Inhibitor Treatment*: *2020-000502-29*. F. Hoffman-La Roche Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000502-29-DE, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

88b. WHO ICTRP 2020. *An adaptive multi-arm phase II trial of maintenance targeted therapy after chemotherapy in metastatic urothelial cancer*. Studiennummer des Sponsors: *ISRCTN25859465.* NHS Greater Glasgow and Clyde (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN25859465, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

89b. WHO ICTRP 2020. *Cabometyx and Avelumab in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC)*: *NCT03200587*. Studiennummer des Sponsors: *HCI102309.* University of Utah (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03200587, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

90b. WHO ICTRP 2020. *caBozantinib in cOllectiNg ductS Renal Cell cArcInoma*: *NCT03354884*. Studiennummer des Sponsors: *INT 150/17.* Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03354884, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A5.

91b. WHO ICTRP 2020. *Cabozantinib In Combo With NIVO + IPI In Advanced NCCRCC*: *NCT04413123*. Studiennummer des Sponsors: *19-789.* Bradley A. McGregor (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04413123, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

92b. WHO ICTRP 2020. *Cabozantinib in the Elderly With Metastatic Renal Cell Carcinoma*: *NCT04416646*. Istituto Oncologico Veneto IRCCS (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04416646, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A5.

93b. WHO ICTRP 2020. *Cabozantinib Real-life Use for Advanced Renal Cell Carcinoma in France: a Retrospective Descriptive Non-interventional Study of 2 Cohorts*: *NCT03744585*. Ipsen (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03744585, abgerufen am:

01.03.2021.
Ausschlussgrund: A5.
94b. WHO ICTRP 2020. *CANTATA: CB-839 With Cabozantinib vs. Cabozantinib With Placebo in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma*: *NCT03428217*. Studiennummer des Sponsors: *CX-839-008.* Calithera Biosciences, Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03428217, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.
95b. WHO ICTRP 2020. *CYTO Reductive Surgery in Kidney Cancer Plus Immunotherapy and Targeted Kinase Inhibition*: *NCT04322955*. Mark Stein (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04322955, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.
96b. WHO ICTRP 2020. *Development of a Cabozantinib (Cabometyx) Symptom Management Application for Use in Patients With Renal Cancer*: *NCT03867045*. Studiennummer des Sponsors: *Pro00086667.* Duke University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03867045, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A5.
97b. WHO ICTRP 2020. *Gevokizumab With Standard of Care Anti-cancer Therapies for Metastatic Colorectal, Gastroesophageal, and Renal Cancers*: *NCT03798626*. Novartis Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03798626, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.
98b. WHO ICTRP 2020. *M8891 First in Human in Solid Tumors*: *NCT03138538*. EMD Serono Research & Development Institute, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03138538, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.
99b. WHO ICTRP 2020. *Neoadjuvant Cabozantinib in Treating Patients With Locally Advanced Kidney Cancer*: *NCT04022343*. Emory University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04022343, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.
100b. WHO ICTRP 2020. *Niraparib in Combination With Cabozantinib (XL184) in Patients With Advanced Urothelial Cancer (NICARAGUA)*: *NCT03425201*. Fundacion CRIS de Investigación para Vencer el Cáncer (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03425201, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.
101b. WHO ICTRP 2020. *Non - Interventional, Retrospective Study Of Cabozantinib Treatment In Patients With Unresectable, Locally Advanced Or Metastatic Renal Cell Carcinoma Who Progressed After Previous Treatment With Checkpoint Inhibitors*: *NCT04353765*. Studiennummer des Sponsors: *F-FR-60000-066.* Ipsen (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04353765, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

102b. WHO ICTRP 2020. *Non-interventional Study of Cabozantinib in Adults With Advanced Renal Cell Carcinoma*: *NCT03419572*. Studiennummer des Sponsors: *F-FR-60000-001 EUPAS19464*. Ipsen (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03419572, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A5.

103b. WHO ICTRP 2020. *Observational Real-life Study of Cabozantinib in Advanced Renal Cell Carcinoma (RCC)*: *NCT04106349*. Studiennummer des Sponsors: *A-BE-60000-047*. Ipsen (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04106349, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A5.

104b. WHO ICTRP 2020. *Serial Measurements of Molecular and Architectural Responses to Therapy (SMMART) PRIME Trial*: *NCT03878524*. OHSU Knight Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03878524, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

105b. WHO ICTRP 2020. *Spanish Real-World Evidence Cabozantinib*: *NCT04510688*. Spanish Oncology Genito-Urinary Group (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04510688, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A5.

106b. WHO ICTRP 2020. *Study of Cabozantinib as 2nd Line Treatment in Subjects With Locally Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma (RCC) With a Clear-Cell Component Who Progressed After 1st Line Treatment With Checkpoint Inhibitors*: *NCT03945773*. Studiennummer des Sponsors: *F-FR-60000-023*. Ipsen (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03945773, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

107b. WHO ICTRP 2020. *Study of Cabozantinib Efficacy, Safety and Tolerability in Metastatic Renal Carcinoma in Aged Fragile Patients: CABOMAYOR Study*: *NCT04134390*. Spanish Oncology Genito-Urinary Group (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04134390, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A5.

108b. WHO ICTRP 2020. *Study of Cabozantinib in Combination With Atezolizumab to Subjects With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors*: *NCT03170960*. Studiennummer des Sponsors: *XL184-021*. Exelixis (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03170960, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

109b. WHO ICTRP 2020. *Study of Cabozantinib in Patients With Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma Under Real-life Clinical Setting in 1st Line Treatment*: *NCT03647878*. Ipsen (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03647878, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A5.

110b. WHO ICTRP 2020. *Study of Pembrolizumab and Cabozantinib in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma*: *NCT03149822*. Studiennummer des Sponsors: *16-2300.cc.* University of Colorado, Denver (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03149822, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

111b. WHO ICTRP 2020. *Study on the Utilization of Cabozantinib in Adult Patients With Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma (RCC) in 2nd Line Treatment Following Prior Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)-Targeted Therapy Under Real-real Life Clinical Setting in France*: *NCT04609800*. Ipsen (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04609800, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

112b. WHO ICTRP 2020. *Study to evaluate the safety, tolerability and efficacy of Cabozantinib in patients with hepatocellular carcinoma and impaired liver function*: *2019-001075-36*. Universitätsmedizin Mainz (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001075-36-DE, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

113b. WHO ICTRP 2020. *This is a randomized, double-blind, controlled trial to evaluate the efficacy and safety of cabozantinib in combination with nivolumab and ipilimumab versus nivolumab and ipilimumab in previously untreated subjects with intermediate- and poor-risk advanced or metastatic RCC*: *2018-004567-31*. Studiennummer des Sponsors: *XL184-313.* Exelixis, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004567-31-DE, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

114b. WHO ICTRP 2021. *A clinical trial on an individualized treatment strategy for patients with metastatic non-clear cell kidney cancer*: *2019-001316-38*. Department of Oncology, Herlev University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001316-38-DK, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

115b. WHO ICTRP 2021. *A Phase 3, Randomized, Controlled Study of Cabozantinib (XL184) vs Everolimus in Subjects With Metastatic Renal Cell Carcinoma That Has Progressed After Prior VEGFR Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy*: *DRKS00005393*. Studiennummer des Sponsors: *XL184-308.* Exelixis (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00005393, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

116b. WHO ICTRP 2021. *A Study of Atezolizumab in Combination With Cabozantinib Compared to Cabozantinib Alone in Participants With Advanced Renal Cell Carcinoma After Immune Checkpoint Inhibitor Treatment*: *NCT04338269*. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04338269, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

117b. WHO ICTRP 2021. *A Study of Belzutifan (MK-6482) in Combination With Lenvatinib Versus Cabozantinib for Treatment of Renal Cell Carcinoma (MK-6482-011)*: *NCT04586231*. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04586231, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

118b. WHO ICTRP 2021. *A Study of Bempegaldesleukin (NKTR-214: BEMPEG) in Combination With Nivolumab Compared With the Investigator's Choice of a Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI) Therapy (Either Sunitinib or Cabozantinib Monotherapy) for Advanced Metastatic Renal Cell Carcinoma (RCC)*: *NCT03729245*. Nektar Therapeutics (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03729245, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

119b. WHO ICTRP 2021. *A study of cabozantinib vs. placebo in subjects with a form of liver cancer who have previously received sorafenib*: *2013-001001-91*. Studiennummer des Sponsors: *XL184-309.* Exelixis, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-001001-91-BE, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

120b. WHO ICTRP 2021. *A Study of Nivolumab In Combination With Cabozantinib in Patients With Non-Clear Cell Renal Cell Carcinoma*: *NCT03635892*. Memorial Sloan Kettering Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03635892, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A5.

121b. WHO ICTRP 2021. *A Trial of Belzutifan (PT2977, MK-6482) in Combination With Cabozantinib in Patients With Clear Cell Renal Cell Carcinoma (ccRCC)*: *NCT03634540*. Peloton Therapeutics, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03634540, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

122b. WHO ICTRP 2021. *ANZUP - Non-clear Cell Post Immunotherapy CABozantinib (UNICAB)*: *NCT03685448*. Australian and New Zealand Urogenital and Prostate Cancer Trials Group (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03685448, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

123b. WHO ICTRP 2021. *CaboCHECK - Cabozantinib in Adult Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma Following Prior Systemic Check Point Inhibition Therapy: a Retrospective, Non-interventional Study*: *NCT04147143*. Institut für Klinische Krebsforschung IKF GmbH at Krankenhaus Nordwest (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04147143, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

124b. WHO ICTRP 2021. *Cabozantinib as subsequent therapy to an immune checkpoint inhibitor based therapy in renal cell carcinoma, phase 2, multicenter, open label, interventional study (AT ASIA)*. Studiennummer des Sponsors: *KCT0005866.* Asan

Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0005866, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

125b. WHO ICTRP 2021. *Cabozantinib as Subsequent Therapy to an Immune Checkpoint Based Therapy in Renal Cell Carcinoma*: *NCT04714697*. Asan Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04714697, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

126b. WHO ICTRP 2021. *Cabozantinib or Sunitinib Malate in Treating Participants With Metastatic Variant Histology Renal Cell Carcinoma*: *NCT03541902*. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03541902, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

127b. WHO ICTRP 2021. *Cabozantinib S-malate and Nivolumab With or Without Ipilimumab in Treating Patients With Metastatic Genitourinary Tumors*: *NCT02496208*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02496208, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

128b. WHO ICTRP 2021. *Cabozantinib-S-Malate in Treating Younger Patients With Recurrent, Refractory, or Newly Diagnosed Sarcomas, Wilms Tumor, or Other Rare Tumors*: *NCT02867592*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02867592, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

129b. WHO ICTRP 2021. *Cabozantinib-s-malate or Sunitinib Malate in Treating Patients With Previously Untreated Locally Advanced or Metastatic Kidney Cancer*: *NCT01835158*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01835158, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

130b. WHO ICTRP 2021. *Evaluation of Cabozantinib in Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC) With Brain Metastases*: *NCT03967522*. Studiennummer des Sponsors: *CABRAMET (ET19-006)*. Centre Leon Berard (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03967522, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A5.

131b. WHO ICTRP 2021. *Immunotherapy With Nivolumab and Ipilimumab Followed by Nivolumab or Nivolumab With Cabozantinib for Patients With Advanced Kidney Cancer, The PDIGREE Study*: *NCT03793166*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03793166, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

132b. WHO ICTRP 2021. *Real-world Treatment Patterns and Outcomes Among aRCC Patients on Cabozantinib or Axitinib in England*: *NCT04637204*. Ipsen (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04637204, abgerufen am:

01.03.2021.
Ausschlussgrund: A5.

133b. WHO ICTRP 2021. *Safety and Efficacy Study of AVB-S6-500 in Patients With Advanced Clear Cell Renal Cell Carcinoma*: *NCT04300140*. Aravive, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04300140, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

134b. WHO ICTRP 2021. *Study of Cabozantinib in Combination With Nivolumab and Ipilimumab in Patients With Previously Untreated Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma*: *NCT03937219*. Studiennummer des Sponsors: *XL184-313*. Exelixis (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03937219, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

135b. WHO ICTRP 2021. *Testing Cabozantinib, Crizotinib, Savolitinib and Sunitinib in Kidney Cancer Which Has Progressed*: *NCT02761057*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02761057, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

136b. WHO ICTRP 2021. *Testing the Addition of a New Anti-cancer Drug, Radium-223 Dichloride, to the Usual Treatment (Cabozantinib) for Advanced Renal Cell Cancer That Has Spread to the Bone, the RadiCaL Study*: *NCT04071223*. Studiennummer des Sponsors: *NCI-2019-05619 A031801 U10CA180821*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04071223, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

137b. WHO ICTRP 2021. *Testing the Combination of the Anti-cancer Drugs XL184 (Cabozantinib) and Nivolumab in Patients With Advanced Cancer and HIV*: *NCT04514484*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04514484, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

138b. WHO ICTRP 2021. *Testing the Effectiveness of Two Immunotherapy Drugs (Nivolumab and Ipilimumab) With One Anti-cancer Targeted Drug (Cabozantinib) for Rare Genitourinary Tumors*: *NCT03866382*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03866382, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Suche nach Studien für einen indirekten Vergleich mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Fragestellung D1 (Brückenkomparator Sunitinib)

1a1. ClinicalTrialsGOV 2013. *A Drug-Drug Interaction Study of the Effects of XL184 (Cabozantinib) on Rosiglitazone in Subjects With Solid Tumors*: *NCT01100619*. Studiennummer des Sponsors: *XL184-008.* Exelixis (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01100619, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

2a1. ClinicalTrialsGOV 2018. *A Study of Cabozantinib (XL184) vs Everolimus in Subjects With Metastatic Renal Cell Carcinoma*: *NCT01865747*. Studiennummer des Sponsors: *XL184-308.* Exelixis (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01865747, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

3a1. ClinicalTrialsGOV 2019. *A Study of CaBozantinib in Patients With Advanced or Unresectable Renal cEll cArcinoma*: *NCT03463681 / 2018-000582-36*. Studiennummer des Sponsors: *BREAKPOINT*. Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03463681, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

4a1. ClinicalTrialsGOV 2019. *Cabozantinib Real-life Use for Advanced Renal Cell Carcinoma in France: a Retrospective Descriptive Non-interventional Study of 2 Cohorts*: *NCT03744585*. Studiennummer des Sponsors: *A-FR-60000-006.* Ipsen (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03744585, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A5.

5a1. ClinicalTrialsGOV 2019. *CANTATA: CB-839 With Cabozantinib vs. Cabozantinib With Placebo in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma*: *NCT03428217*. Studiennummer des Sponsors: *CX-839-008.* Calithera Biosciences, Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03428217, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

6a1. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Non-interventional Retrospective Study to Describe Early Clinical Experience With Cabozantinib in Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma (RCC) in the UK*: *NCT03696407*. Studiennummer des Sponsors: *A-GB-60000-017.* Ipsen (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03696407, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A5.

7a1. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Phase 2 Study of Cabozantinib in Japanese Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma*: *NCT03339219*. Studiennummer des Sponsors: *Cabozantinib-2001 U1111-1201-4230 JapicCTI-173763.* Takeda (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03339219, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A5.

8a1. ClinicalTrialsGOV 2020. *Cabometyx and Avelumab in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC)*: *NCT03200587*. Studiennummer des Sponsors: *HCI102309.* University of Utah (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03200587, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

9a1. ClinicalTrialsGOV 2020. *Cabozantinib for Advanced Urothelial Cancer*: *NCT01688999*. Studiennummer des Sponsors: *120205 12-C-0205.* National Cancer

Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01688999, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

10a1. ClinicalTrialsGOV 2020. *caBozantinib in cOllectiNg ductS Renal Cell cArcInoma*: *NCT03354884*. Studiennummer des Sponsors: *INT 150/17*. Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03354884, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A5.

11a1. ClinicalTrialsGOV 2020. *Cabozantinib In Combo With NIVO + IPI In Advanced NCCRCC*: *NCT04413123*. Studiennummer des Sponsors: *19-789*. Bradley A. McGregor (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04413123, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

12a1. ClinicalTrialsGOV 2020. *Cabozantinib in the Elderly With Metastatic Renal Cell Carcinoma*: *NCT04416646*. Studiennummer des Sponsors: *ZEBRA*. Istituto Oncologico Veneto IRCCS (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04416646, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A5.

13a1. ClinicalTrialsGOV 2020. *CYTO Reductive Surgery in Kidney Cancer Plus Immunotherapy and Targeted Kinase Inhibition*: *NCT04322955*. Studiennummer des Sponsors: *AAAS6927*. Mark Stein (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04322955, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

14a1. ClinicalTrialsGOV 2020. *Development of a Cabozantinib (Cabometyx) Symptom Management Application for Use in Patients With Renal Cancer*: *NCT03867045*. Studiennummer des Sponsors: *Pro00086667*. Duke University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03867045, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A5.

15a1. ClinicalTrialsGOV 2020. *Individualized Treatment Strategy for Patients With Metastatic Non-clear Cell Renal Cell Carcinoma*: *NCT04644432 / 2019-001316-38*. Studiennummer des Sponsors: *UR1909 PACTIUS GCP*. Herlev and Gentofte Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04644432, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

16a1. ClinicalTrialsGOV 2020. *M8891 First in Human in Solid Tumors*: *NCT03138538*. Studiennummer des Sponsors: *MS100015_0019*. EMD Serono Research & Development Institute, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03138538, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

17a1. ClinicalTrialsGOV 2020. *Neoadjuvant Cabozantinib in Treating Patients With Locally Advanced Kidney Cancer*: *NCT04022343*. Studiennummer des Sponsors: *IRB00110583 NCI-2019-02253 Winship4643-19*. Emory University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04022343, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

18a1. ClinicalTrialsGOV 2020. *Non - Interventional, Retrospective Study Of Cabozantinib Treatment In Patients With Unresectable, Locally Advanced Or Metastatic Renal Cell Carcinoma Who Progressed After Previous Treatment With Checkpoint Inhibitors*: *NCT04353765*. Studiennummer des Sponsors: *F-FR-60000-066*. Ipsen (Hrsg.). Verfügbar

unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04353765, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

19a1. ClinicalTrialsGOV 2020. *Observational Real-life Study of Cabozantinib in Advanced Renal Cell Carcinoma (RCC)*: *NCT04106349*. Studiennummer des Sponsors: *A-BE-60000-047.* Ipsen (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04106349, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A5.

20a1. ClinicalTrialsGOV 2020. *Spanish Real-World Evidence Cabozantinib*: *NCT04510688*. Studiennummer des Sponsors: *SOGUG-2017-A-IEC(REN)-7.* Spanish Oncology Genito-Urinary Group (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04510688, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A5.

21a1. ClinicalTrialsGOV 2020. *Study of Cabozantinib Efficacy, Safety and Tolerability in Metastatic Renal Carcinoma in Aged Fragile Patients: CABOMAYOR Study*: *NCT04134390 / 2019-001639-30*. Studiennummer des Sponsors: *CABOMAYOR.* Spanish Oncology Genito-Urinary Group (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04134390, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A5.

22a1. ClinicalTrialsGOV 2020. *Study of Cabozantinib in Combination With Atezolizumab to Subjects With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors*: *NCT03170960*. Studiennummer des Sponsors: *XL184-021.* Exelixis (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03170960, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

23a1. ClinicalTrialsGOV 2020. *Study of CAbozantinib in Combination With AtezolizumaB for Muscle-Invasive BladdEr Cancer (ABATE)*: *NCT04289779*. Studiennummer des Sponsors: *HCRN GU18-343.* Deepak Kilari (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04289779, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

24a1. ClinicalTrialsGOV 2020. *Study of Pembrolizumab and Cabozantinib in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma*: *NCT03149822*. Studiennummer des Sponsors: *16-2300.cc.* University of Colorado, Denver (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03149822, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

25a1. ClinicalTrialsGOV 2020. *Study of the Glutaminase Inhibitor CB-839 in Solid Tumors*: *NCT02071862*. Studiennummer des Sponsors: *CX-839-001.* Calithera Biosciences, Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02071862, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

26a1. ClinicalTrialsGOV 2020. *Study on the Utilization of Cabozantinib in Adult Patients With Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma (RCC) in 2nd Line Treatment Following Prior Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)-Targeted Therapy Under Real-real Life Clinical Setting in France*: *NCT04609800*. Studiennummer des Sponsors: *A-FR-60000-070.* Ipsen (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04609800, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

27a1. ClinicalTrialsGOV 2020. *TDM for Optimized Outcome in Patients With mRCC*: *NCT04659343*. Studiennummer des Sponsors: *1-10-72-277-19.* Frede Donskov (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04659343, abgerufen am:

01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.
28a1. ClinicalTrialsGOV 2021. *A Phase 1, Dose-Escalation Trial of PT2385 Tablets In Patients With Advanced Clear Cell Renal Cell Carcinoma*: *NCT02293980*. Studiennummer des Sponsors: *3795-001 PT2385-101*. Peloton Therapeutics, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02293980, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.
29a1. ClinicalTrialsGOV 2021. *A Study of Atezolizumab in Combination With Cabozantinib Compared to Cabozantinib Alone in Participants With Advanced Renal Cell Carcinoma After Immune Checkpoint Inhibitor Treatment*: *NCT04338269*. Studiennummer des Sponsors: *WO41994*. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04338269, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.
30a1. ClinicalTrialsGOV 2021. *A Study of Belzutifan (MK-6482) in Combination With Lenvatinib Versus Cabozantinib for Treatment of Renal Cell Carcinoma (MK-6482-011)*: *NCT04586231 / 2020-002075-35*. Studiennummer des Sponsors: *6482-011 MK-6482-011*. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04586231, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.
31a1. ClinicalTrialsGOV 2021. *A Study of Bempegaldesleukin (NKTR-214: BEMPEG) in Combination With Nivolumab Compared With the Investigator's Choice of a Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI) Therapy (Either Sunitinib or Cabozantinib Monotherapy) for Advanced Metastatic Renal Cell Carcinoma (RCC)*: *NCT03729245*. Studiennummer des Sponsors: *17-214-09 CA045002*. Nektar Therapeutics (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03729245, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.
32a1. ClinicalTrialsGOV 2021. *A Study of Nivolumab In Combination With Cabozantinib in Patients With Non-Clear Cell Renal Cell Carcinoma*: *NCT03635892*. Studiennummer des Sponsors: *18-254*. Memorial Sloan Kettering Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03635892, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A5.
33a1. ClinicalTrialsGOV 2021. *A Study to Compare Bempegaldesleukin (BEMPEG: NKTR-214) Combined With Nivolumab and Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI) to Nivolumab and TKI Alone in Participants With Previously Untreated Kidney Cancer That is Advanced or Has Spread*: *NCT04540705 / 2018-003200-39*. Studiennummer des Sponsors: *CA045-011 18-214-15*. Bristol-Myers Squibb (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04540705, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A3.
34a1. ClinicalTrialsGOV 2021. *A Trial of Belzutifan (PT2977, MK-6482) in Combination With Cabozantinib in Patients With Clear Cell Renal Cell Carcinoma (ccRCC)*: *NCT03634540*. Studiennummer des Sponsors: *6482-003 PT2977-201*. Peloton Therapeutics, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03634540, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.
35a1. ClinicalTrialsGOV 2021. *ANZUP - Non-clear Cell Post Immunotherapy CABozantinib (UNICAB)*: *NCT03685448*. Studiennummer des Sponsors: *ANZUP1802*. Australian and New Zealand Urogenital and Prostate Cancer Trials Group (Hrsg.).

Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03685448, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

36a1. ClinicalTrialsGOV 2021. *BIOREN (Predictive BIOmarkers in Metastatic RENal Cancer)*: *NCT03628859*. Studiennummer des Sponsors: *BIOREN (ET18-017)*. Centre Leon Berard (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03628859, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

37a1. ClinicalTrialsGOV 2021. *CaboCHECK - Cabozantinib in Adult Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma Following Prior Systemic Check Point Inhibition Therapy: a Retrospective, Non-interventional Study*: *NCT04147143*. Studiennummer des Sponsors: *CaboCHECK*. Institut für Klinische Krebsforschung IKF GmbH at Krankenhaus Nordwest (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04147143, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

38a1. ClinicalTrialsGOV 2021. *Cabozantinib as Subsequent Therapy to an Immune Checkpoint Based Therapy in Renal Cell Carcinoma*: *NCT04714697*. Studiennummer des Sponsors: *AT ASIA*. Asan Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04714697, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

39a1. ClinicalTrialsGOV 2021. *Cabozantinib or Sunitinib Malate in Treating Participants With Metastatic Variant Histology Renal Cell Carcinoma*: *NCT03541902*. Studiennummer des Sponsors: *2017-0725 NCI-2018-01041 P30CA016672*. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03541902, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

40a1. ClinicalTrialsGOV 2021. *Cabozantinib S-malate and Nivolumab With or Without Ipilimumab in Treating Patients With Metastatic Genitourinary Tumors*: *NCT02496208*. Studiennummer des Sponsors: *NCI-2014-02379 15-C-0160 150160 P141706 9681 UM1CA186712 UM1CA186716 UM1CA186717 ZIABC011078*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02496208, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

41a1. ClinicalTrialsGOV 2021. *Cabozantinib-S-Malate in Treating Younger Patients With Recurrent, Refractory, or Newly Diagnosed Sarcomas, Wilms Tumor, or Other Rare Tumors*: *NCT02867592*. Studiennummer des Sponsors: *NCI-2016-01258 ADVL1622 U10CA180886*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02867592, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

42a1. ClinicalTrialsGOV 2021. *Cabozantinib-s-malate or Sunitinib Malate in Treating Patients With Previously Untreated Locally Advanced or Metastatic Kidney Cancer*: *NCT01835158*. Studiennummer des Sponsors: *NCI-2013-00820 A031203 U10CA180821 U10CA031946*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01835158, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

43a1. ClinicalTrialsGOV 2021. *Evaluation of Cabozantinib in Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC) With Brain Metastases*: *NCT03967522*. Studiennummer des Sponsors: *CABRAMET (ET19-006)*. Centre Leon Berard (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03967522, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A5.

44a1. ClinicalTrialsGOV 2021. *Gevokizumab With Standard of Care Anti-cancer Therapies for Metastatic Colorectal, Gastroesophageal, and Renal Cancers*: *NCT03798626 / 2018-003952-19*. Studiennummer des Sponsors: *CVPM087A2101*. Novartis Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03798626, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

45a1. ClinicalTrialsGOV 2021. *hARnessing CAbozantinib and Durvalumab Immuno-oncology Association: ARCADIA Study"*: *NCT03824691*. Studiennummer des Sponsors: *INT 180/18*. Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03824691, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

46a1. ClinicalTrialsGOV 2021. *Immunotherapy With Nivolumab and Ipilimumab Followed by Nivolumab or Nivolumab With Cabozantinib for Patients With Advanced Kidney Cancer, The PDIGREE Study*: *NCT03793166*. Studiennummer des Sponsors: *NCI-2018-03694 A031704 U10CA180821*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03793166, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

47a1. ClinicalTrialsGOV 2021. *Non-interventional Study of Cabozantinib in Adults With Advanced Renal Cell Carcinoma*: *NCT03419572*. Studiennummer des Sponsors: *F-FR-60000-001 EUPAS19464*. Ipsen (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03419572, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A5.

48a1. ClinicalTrialsGOV 2021. *Post Marketing Surveillance to Observe Safety and Effectiveness of CABOMETYX(tm) in Korea*: *NCT03776123*. Studiennummer des Sponsors: *A-KR-60000-021*. Ipsen (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03776123, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A5.

49a1. ClinicalTrialsGOV 2021. *Real-world Treatment Patterns and Outcomes Among aRCC Patients on Cabozantinib or Axitinib in England*: *NCT04637204*. Studiennummer des Sponsors: *CLIN-60000-450*. Ipsen (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04637204, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A5.

50a1. ClinicalTrialsGOV 2021. *Safety and Efficacy Study of AVB-S6-500 in Patients With Advanced Clear Cell Renal Cell Carcinoma*: *NCT04300140*. Studiennummer des Sponsors: *AVB500-RCC-003*. Aravive, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04300140, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

51a1. ClinicalTrialsGOV 2021. *Study of Cabozantinib as 2nd Line Treatment in Subjects With Locally Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma (RCC) With a Clear-Cell Component Who Progressed After 1st Line Treatment With Checkpoint Inhibitors*: *NCT03945773 / 2018-002820-18*. Studiennummer des Sponsors: *F-FR-60000-023*. Ipsen (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03945773, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

52a1. ClinicalTrialsGOV 2021. *Study of Cabozantinib in Combination With Nivolumab and Ipilimumab in Patients With Previously Untreated Advanced or Metastatic Renal Cell*

Carcinoma: *NCT03937219*. Studiennummer des Sponsors: *XL184-313*. Exelixis (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03937219, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

53a1. ClinicalTrialsGOV 2021. *Study of Cabozantinib in Patients With Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma Under Real-life Clinical Setting in 1st Line Treatment*: *NCT03647878*. Studiennummer des Sponsors: *A-DE-60000-009*. Ipsen (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03647878, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A5.

54a1. ClinicalTrialsGOV 2021. *Testing Cabozantinib, Crizotinib, Savolitinib and Sunitinib in Kidney Cancer Which Has Progressed*: *NCT02761057*. Studiennummer des Sponsors: *NCI-2015-01707 S1500 U10CA180888*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02761057, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

55a1. ClinicalTrialsGOV 2021. *Testing the Addition of a New Anti-cancer Drug, Radium-223 Dichloride, to the Usual Treatment (Cabozantinib) for Advanced Renal Cell Cancer That Has Spread to the Bone, the RadiCaL Study*: *NCT04071223*. Studiennummer des Sponsors: *NCI-2019-05619 A031801 U10CA180821*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04071223, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

56a1. ClinicalTrialsGOV 2021. *Testing the Combination of the Anti-cancer Drugs XL184 (Cabozantinib) and Nivolumab in Patients With Advanced Cancer and HIV*: *NCT04514484*. Studiennummer des Sponsors: *NCI-2020-05956 10387 P30CA013330*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04514484, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

57a1. ClinicalTrialsGOV 2021. *Testing the Effectiveness of Two Immunotherapy Drugs (Nivolumab and Ipilimumab) With One Anti-cancer Targeted Drug (Cabozantinib) for Rare Genitourinary Tumors*: *NCT03866382*. Studiennummer des Sponsors: *NCI-2019-01266 A031702 U10CA180821*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03866382, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

58a1. EU-Clinical Trials Register 0. *A phase 2 open label study of caBozantinib in patients with advanced or unresectable Renal cEll cArcinoma pretreated with one immunochecKPOint INhibiTor (anti PD1/PDL1)*: *2018-000582-36*. Studiennummer des Sponsors: *BREAKPOINT*. FONDAZIONE IRCCS "ISTITUTO NAZIONALE DEI TUMORI" (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000582-36, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

59a1. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 3, Randomized, Controlled Study of Cabozantinib (XL184) vs Everolimus in Subjects with Metastatic Renal Cell Carcinoma that has Progressed after Prior VEGFR Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy*: *2013-001010-14*. Studiennummer des Sponsors: *XL184-308*. Exelixis, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001010-14, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

60a1. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 3, Randomized, Double-blind, Controlled Study of Cabozantinib (XL184) vs Placebo in Subjects with Hepatocellular Carcinoma Who Have Received Prior Sorafenib*: *2013-001001-91*. Studiennummer des Sponsors: *XL184-309.* Exelixis, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001001-91, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

61a1. EU-Clinical Trials Register 0. *A PHASE II, MULTICENTRE, OPEN-LABEL STUDY OF CABOZANTINIB AS 2ND LINE TREATMENT IN SUBJECTS WITH UNRESECTABLE, LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC RENAL CELL CARCINOMA WITH A CLEAR-CELL COMPONENT WHO PR*: *2018-002820-18*. Studiennummer des Sponsors: *F-FR-60000-023.* Ipsen Pharma (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002820-18, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

62a1. EU-Clinical Trials Register 0. *A phase I-II study to evaluate the efficacy and safety of niraparib in combination with cabozantinib (XL184) in patients with advanced urothelial cancer after failure to first-line platinum-based c*: *2017-004367-12*. Studiennummer des Sponsors: *FCR173009.* Fundación CRIS de investigación para vencer el cáncer (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004367-12, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

63a1. EU-Clinical Trials Register 0. *A Randomized, Double-Blind, Controlled Phase 3 Study of Cabozantinib in Combination with Nivolumab and Ipilimumab versus Nivolumab and Ipilimumab in Subjects with Previously Untreated Advanced or M*: *2018-004567-31*. Studiennummer des Sponsors: *XL184-313.* Exelixis, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004567-31, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

64a1. EU-Clinical Trials Register 0. *An adaptive multi-arm phase II trial of maintenance targeted therapy after chemotherapy in metastatic urothelial cancer*: *2015-003249-25*. Studiennummer des Sponsors: *ATLANTIS_2015.* NHS Greater Glasgow & Clyde (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003249-25, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

65a1. EU-Clinical Trials Register 0. *Phase 2 Trial of XL184 (Cabozantinib) an Oral Small-Molecule Inhibitor of Multiple Kinases, in Children and Young Adults with Refractory Sarcomas, Wilms Tumor, and Other Rare Tumors*: *2019-001238-32*. Studiennummer des Sponsors: *ADVL1622.* National Cancer Institute Cancer Therapy Evaluation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001238-32, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

66a1. EU-Clinical Trials Register 0. *Phase II study for the evaluation of neoadjuvant treatment with cabozantinib prior to cytoreductive nephrectomy in patients with locally advanced or metastatic renal cell carcinoma*: *2018-001201-93*. Studiennummer des Sponsors: *CABOPRE.* Fundación ONCOSUR (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-

001201-93, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

67a1. WHO ICTRP 2015. *A Drug-Drug Interaction Study of the Effects of XL184 (Cabozantinib) on Rosiglitazone in Subjects With Solid Tumors*: *NCT01100619*. Studiennummer des Sponsors: *XL184-008.* Exelixis (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01100619, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

68a1. WHO ICTRP 2018. *A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 2 Study Comparing CB-839 in Combination with Cabozantinib vs. Placebo with Cabozantinib in Patients with Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma. Randomized means allocation to CB-839 or a placebo isde termined by chance. 1 out of every 2 patients will get CB-839. Double-blinded means that neither the participant nor investigator knows what group the patient is assigned to. Every patient on study will get cabozantinib*: *2018-000363-91*. Studiennummer des Sponsors: *CX-839-008.* Calithera Biosciences Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000363-91-ES, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

69a1. WHO ICTRP 2018. *Clinical trial for the evaluation of a new drug (cabozantinib) treatment given before having kidney surgery in patients with kidney cancer that is advanced or has spread*: *2018-001201-93*. Studiennummer des Sponsors: *CABOPRE.* Fundación ONCOSUR (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001201-93-ES, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

70a1. WHO ICTRP 2019. *A phase II study assessing safety and efficacy of Cabozantinib for advanced or metastatic cervical carcinoma after platinum treatment failure*: *2019-002184-97*. Studiennummer des Sponsors: *CABOCOL-01*. Centre François Baclesse (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-002184-97-FR, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

71a1. WHO ICTRP 2019. *A Single center Study to investigate the Efficacy and Safety of Cabozantinib in Advanced Adrenocortical Carcinoma*: *2018-001802-27*. University Hospital Wuerzburg (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001802-27-DE, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

72a1. WHO ICTRP 2019. *Study of cabozantinib in metastatic renal carcinoma in aged fragile patients*: *2019-001639-30*. Studiennummer des Sponsors: *CABOMAYOR.* Spanish Oncology Genitourinary Group - SOGUG (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001639-30-ES, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A5.

73a1. WHO ICTRP 2019. *Study of cabozantinib in renal cell carcinoma with brain metastases*: *2019-000678-41*. Centre Léon Bérard (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-000678-41-FR,

abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A5.

74a1. WHO ICTRP 2019. *This is a randomized, double-blind, controlled trial to evaluate the efficacy and safety of cabozantinib in combination with nivolumab and ipilimumab versus nivolumab and ipilimumab in previously untreated subjects with intermediate- and poor-risk advanced or metastatic RCC*: *2018-004567-31*. Studiennummer des Sponsors: *XL184-313.* Exelixis, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004567-31-ES, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

75a1. WHO ICTRP 2019. *This is a randomized, double-blind, controlled trial to evaluate the efficacy and safety of cabozantinib in combination with nivolumab and ipilimumab versus nivolumab and ipilimumab in previously untreated subjects with intermediate- and poor-risk advanced or metastatic RCC*: *2018-004567-31*. Studiennummer des Sponsors: *XL184-313.* Exelixis, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004567-31-FR, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

76a1. WHO ICTRP 2020. *A Non-interventional Retrospective Study to Describe Early Clinical Experience With Cabozantinib in Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma (RCC) in the UK*: *NCT03696407*. Ipsen (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03696407, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A5.

77a1. WHO ICTRP 2020. *A Phase 1, Dose-Escalation Trial of PT2385 Tablets In Patients With Advanced Clear Cell Renal Cell Carcinoma*: *NCT02293980*. Peloton Therapeutics, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02293980, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

78a1. WHO ICTRP 2020. *A Phase 2 Study of Cabozantinib in Japanese Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma*: *NCT03339219*. Studiennummer des Sponsors: *Cabozantinib-2001 U1111-1201-4230 JapicCTI-173763.* Takeda (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03339219, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A5.

79a1. WHO ICTRP 2020. *A Phase 3 Trial Comparing LOXO-292 to Cabozantinib or Vandetanib in Patients with RET-Mutant Medullary Thyroid Cancer*: *2019-001978-28*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001978-28-CZ, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

80a1. WHO ICTRP 2020. *A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 2 Clinical Trial Comparing CB-839 in Combination with Cabozantinib vs. Placebo with Cabozantinib in Patients with Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma. Randomized means allocation to CB-839 or a placebo is determined by chance. 1 out of every 2 patients will get CB-839. Double-blinded means that neither the participant nor investigator knows what group the patient is assigned to. Every patient on study will get*

cabozantinib: *2018-000363-91*. Studiennummer des Sponsors: *CX-839-008.* Calithera Biosciences Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000363-91-DE, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

81a1. WHO ICTRP 2020. *A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 2 Clinical Trial Comparing CB-839 in Combination with Cabozantinib vs. Placebo with Cabozantinib in Patients with Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma. Randomized means allocation to CB-839 or a placebo is determined by chance. 1 out of every 2 patients will get CB-839. Double-blinded means that neither the participant nor investigator knows what group the patient is assigned to. Every patient on study will get cabozantinib*: *2018-000363-91*. Studiennummer des Sponsors: *CX-839-008.* Calithera Biosciences Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000363-91-GB, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

82a1. WHO ICTRP 2020. *A Study of CaBozantinib in Patients With Advanced or Unresectable Renal cEll cArcinoma*: *NCT03463681*. Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03463681, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

83a1. WHO ICTRP 2020. *A Study of Cabozantinib (XL184) vs Everolimus in Subjects With Metastatic Renal Cell Carcinoma*: *NCT01865747*. Studiennummer des Sponsors: *XL184-308.* Exelixis (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01865747, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

84a1. WHO ICTRP 2020. *A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Atezolizumab Given in Combination with Cabozantinib Versus Cabozantinib Alone in Patients with Inoperable, Locally Advanced, or Metastatic Renal Cell Carcinoma who Experienced Radiographic Tumor Progression During or After Immune Checkpoint Inhibitor Treatment*: *2020-000502-29*. F. Hoffman-La Roche Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000502-29-GR, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

85a1. WHO ICTRP 2020. *A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Atezolizumab Given in Combination with Cabozantinib Versus Cabozantinib Alone in Patients with Inoperable, Locally Advanced, or Metastatic Renal Cell Carcinoma who Experienced Radiographic Tumor Progression During or After Immune Checkpoint Inhibitor Treatment*: *2020-000502-29*. F. Hoffman-La Roche Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000502-29-GB, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

86a1. WHO ICTRP 2020. *A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Atezolizumab Given in Combination with Cabozantinib Versus Cabozantinib Alone in Patients with Inoperable, Locally Advanced, or Metastatic Renal Cell Carcinoma who Experienced Radiographic Tumor Progression During or After Immune Checkpoint Inhibitor*

Treatment: *2020-000502-29*. F. Hoffman-La Roche Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000502-29-PL, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

87a1. WHO ICTRP 2020. *A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Atezolizumab Given in Combination with Cabozantinib Versus Cabozantinib Alone in Patients with Inoperable, Locally Advanced, or Metastatic Renal Cell Carcinoma who Experienced Radiographic Tumor Progression During or After Immune Checkpoint Inhibitor Treatment*: *2020-000502-29*. F. Hoffman-La Roche Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000502-29-DE, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

88a1. WHO ICTRP 2020. *An adaptive multi-arm phase II trial of maintenance targeted therapy after chemotherapy in metastatic urothelial cancer*. Studiennummer des Sponsors: *ISRCTN25859465.* NHS Greater Glasgow and Clyde (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN25859465, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

89a1. WHO ICTRP 2020. *Cabometyx and Avelumab in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC)*: *NCT03200587*. Studiennummer des Sponsors: *HCI102309.* University of Utah (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03200587, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

90a1. WHO ICTRP 2020. *caBozantinib in cOllectiNg ductS Renal Cell cArcInoma*: *NCT03354884*. Studiennummer des Sponsors: *INT 150/17.* Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03354884, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A5.

91a1. WHO ICTRP 2020. *Cabozantinib In Combo With NIVO + IPI In Advanced NCCRCC*: *NCT04413123*. Studiennummer des Sponsors: *19-789.* Bradley A. McGregor (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04413123, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

92a1. WHO ICTRP 2020. *Cabozantinib in the Elderly With Metastatic Renal Cell Carcinoma*: *NCT04416646*. Istituto Oncologico Veneto IRCCS (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04416646, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A5.

93a1. WHO ICTRP 2020. *Cabozantinib Real-life Use for Advanced Renal Cell Carcinoma in France: a Retrospective Descriptive Non-interventional Study of 2 Cohorts*: *NCT03744585*. Ipsen (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03744585, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A5.

94a1. WHO ICTRP 2020. *CANTATA: CB-839 With Cabozantinib vs. Cabozantinib With Placebo in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma*: *NCT03428217*.

Studiennummer des Sponsors: *CX-839-008*. Calithera Biosciences, Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03428217, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

95a1. WHO ICTRP 2020. *CYTO Reductive Surgery in Kidney Cancer Plus Immunotherapy and Targeted Kinase Inhibition*: *NCT04322955*. Mark Stein (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04322955, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

96a1. WHO ICTRP 2020. *Development of a Cabozantinib (Cabometyx) Symptom Management Application for Use in Patients With Renal Cancer*: *NCT03867045*. Studiennummer des Sponsors: *Pro00086667*. Duke University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03867045, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A5.

97a1. WHO ICTRP 2020. *Gevokizumab With Standard of Care Anti-cancer Therapies for Metastatic Colorectal, Gastroesophageal, and Renal Cancers*: *NCT03798626*. Novartis Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03798626, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

98a1. WHO ICTRP 2020. *M8891 First in Human in Solid Tumors*: *NCT03138538*. EMD Serono Research & Development Institute, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03138538, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

99a1. WHO ICTRP 2020. *Neoadjuvant Cabozantinib in Treating Patients With Locally Advanced Kidney Cancer*: *NCT04022343*. Emory University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04022343, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

100a1. WHO ICTRP 2020. *Niraparib in Combination With Cabozantinib (XL184) in Patients With Advanced Urothelial Cancer (NICARAGUA)*: *NCT03425201*. Fundacion CRIS de Investigación para Vencer el Cáncer (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03425201, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

101a1. WHO ICTRP 2020. *Non - Interventional, Retrospective Study Of Cabozantinib Treatment In Patients With Unresectable, Locally Advanced Or Metastatic Renal Cell Carcinoma Who Progressed After Previous Treatment With Checkpoint Inhibitors*: *NCT04353765*. Studiennummer des Sponsors: *F-FR-60000-066*. Ipsen (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04353765, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

102a1. WHO ICTRP 2020. *Non-interventional Study of Cabozantinib in Adults With Advanced Renal Cell Carcinoma*: *NCT03419572*. Studiennummer des Sponsors: *F-FR-60000-001 EUPAS19464*. Ipsen (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03419572, abgerufen am:

01.03.2021.
Ausschlussgrund: A5.
103a1. WHO ICTRP 2020. *Observational Real-life Study of Cabozantinib in Advanced Renal Cell Carcinoma (RCC)*: *NCT04106349*. Studiennummer des Sponsors: *A-BE-60000-047*. Ipsen (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04106349, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A5.
104a1. WHO ICTRP 2020. *Serial Measurements of Molecular and Architectural Responses to Therapy (SMMART) PRIME Trial*: *NCT03878524*. OHSU Knight Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03878524, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.
105a1. WHO ICTRP 2020. *Spanish Real-World Evidence Cabozantinib*: *NCT04510688*. Spanish Oncology Genito-Urinary Group (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04510688, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A5.
106a1. WHO ICTRP 2020. *Study of Cabozantinib as 2nd Line Treatment in Subjects With Locally Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma (RCC) With a Clear-Cell Component Who Progressed After 1st Line Treatment With Checkpoint Inhibitors*: *NCT03945773*. Studiennummer des Sponsors: *F-FR-60000-023*. Ipsen (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03945773, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.
107a1. WHO ICTRP 2020. *Study of Cabozantinib Efficacy, Safety and Tolerability in Metastatic Renal Carcinoma in Aged Fragile Patients: CABOMAYOR Study*: *NCT04134390*. Spanish Oncology Genito-Urinary Group (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04134390, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A5.
108a1. WHO ICTRP 2020. *Study of Cabozantinib in Combination With Atezolizumab to Subjects With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors*: *NCT03170960*. Studiennummer des Sponsors: *XL184-021*. Exelixis (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03170960, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.
109a1. WHO ICTRP 2020. *Study of Cabozantinib in Patients With Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma Under Real-life Clinical Setting in 1st Line Treatment*: *NCT03647878*. Ipsen (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03647878, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A5.
110a1. WHO ICTRP 2020. *Study of Pembrolizumab and Cabozantinib in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma*: *NCT03149822*. Studiennummer des Sponsors: *16-2300.cc*. University of Colorado, Denver (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03149822, abgerufen am:

01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.
111a1. WHO ICTRP 2020. *Study on the Utilization of Cabozantinib in Adult Patients With Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma (RCC) in 2nd Line Treatment Following Prior Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)-Targeted Therapy Under Real-real Life Clinical Setting in France*: *NCT04609800*. Ipsen (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04609800, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.
112a1. WHO ICTRP 2020. *Study to evaluate the safety, tolerability and efficacy of Cabozantinib in patients with hepatocellular carcinoma and impaired liver function*: *2019-001075-36*. Universitätsmedizin Mainz (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001075-36-DE, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.
113a1. WHO ICTRP 2020. *This is a randomized, double-blind, controlled trial to evaluate the efficacy and safety of cabozantinib in combination with nivolumab and ipilimumab versus nivolumab and ipilimumab in previously untreated subjects with intermediate- and poor-risk advanced or metastatic RCC*: *2018-004567-31*. Studiennummer des Sponsors: *XL184-313.* Exelixis, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004567-31-DE, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.
114a1. WHO ICTRP 2021. *A clinical trial on an individualized treatment strategy for patients with metastatic non-clear cell kidney cancer*: *2019-001316-38*. Department of Oncology, Herlev University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001316-38-DK, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.
115a1. WHO ICTRP 2021. *A Phase 3, Randomized, Controlled Study of Cabozantinib (XL184) vs Everolimus in Subjects With Metastatic Renal Cell Carcinoma That Has Progressed After Prior VEGFR Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy*: *DRKS00005393*. Studiennummer des Sponsors: *XL184-308.* Exelixis (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00005393, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.
116a1. WHO ICTRP 2021. *A Study of Atezolizumab in Combination With Cabozantinib Compared to Cabozantinib Alone in Participants With Advanced Renal Cell Carcinoma After Immune Checkpoint Inhibitor Treatment*: *NCT04338269*. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04338269, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.
117a1. WHO ICTRP 2021. *A Study of Belzutifan (MK-6482) in Combination With Lenvatinib Versus Cabozantinib for Treatment of Renal Cell Carcinoma (MK-6482-011)*: *NCT04586231*. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04586231, abgerufen am:

01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.
118a1. WHO ICTRP 2021. *A Study of Bempegaldesleukin (NKTR-214: BEMPEG) in Combination With Nivolumab Compared With the Investigator's Choice of a Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI) Therapy (Either Sunitinib or Cabozantinib Monotherapy) for Advanced Metastatic Renal Cell Carcinoma (RCC)*: *NCT03729245*. Nektar Therapeutics (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03729245, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.
119a1. WHO ICTRP 2021. *A study of cabozantinib vs. placebo in subjects with a form of liver cancer who have previously received sorafenib*: *2013-001001-91*. Studiennummer des Sponsors: *XL184-309.* Exelixis, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-001001-91-BE, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.
120a1. WHO ICTRP 2021. *A Study of Nivolumab In Combination With Cabozantinib in Patients With Non-Clear Cell Renal Cell Carcinoma*: *NCT03635892*. Memorial Sloan Kettering Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03635892, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A5.
121a1. WHO ICTRP 2021. *A Trial of Belzutifan (PT2977, MK-6482) in Combination With Cabozantinib in Patients With Clear Cell Renal Cell Carcinoma (ccRCC)*: *NCT03634540*. Peloton Therapeutics, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03634540, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.
122a1. WHO ICTRP 2021. *ANZUP - Non-clear Cell Post Immunotherapy CABozantinib (UNICAB)*: *NCT03685448*. Australian and New Zealand Urogenital and Prostate Cancer Trials Group (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03685448, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.
123a1. WHO ICTRP 2021. *CaboCHECK - Cabozantinib in Adult Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma Following Prior Systemic Check Point Inhibition Therapy: a Retrospective, Non-interventional Study*: *NCT04147143*. Institut für Klinische Krebsforschung IKF GmbH at Krankenhaus Nordwest (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04147143, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.
124a1. WHO ICTRP 2021. *Cabozantinib as subsequent therapy to an immune checkpoint inhibitor based therapy in renal cell carcinoma, phase 2, multicenter, open label, interventional study (AT ASIA).* Studiennummer des Sponsors: *KCT0005866.* Asan Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0005866, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

125a1. WHO ICTRP 2021. *Cabozantinib as Subsequent Therapy to an Immune Checkpoint Based Therapy in Renal Cell Carcinoma*: *NCT04714697*. Asan Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04714697, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.
126a1. WHO ICTRP 2021. *Cabozantinib or Sunitinib Malate in Treating Participants With Metastatic Variant Histology Renal Cell Carcinoma*: *NCT03541902*. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03541902, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.
127a1. WHO ICTRP 2021. *Cabozantinib S-malate and Nivolumab With or Without Ipilimumab in Treating Patients With Metastatic Genitourinary Tumors*: *NCT02496208*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02496208, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.
128a1. WHO ICTRP 2021. *Cabozantinib-S-Malate in Treating Younger Patients With Recurrent, Refractory, or Newly Diagnosed Sarcomas, Wilms Tumor, or Other Rare Tumors*: *NCT02867592*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02867592, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.
129a1. WHO ICTRP 2021. *Cabozantinib-s-malate or Sunitinib Malate in Treating Patients With Previously Untreated Locally Advanced or Metastatic Kidney Cancer*: *NCT01835158*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01835158, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.
130a1. WHO ICTRP 2021. *Evaluation of Cabozantinib in Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC) With Brain Metastases*: *NCT03967522*. Studiennummer des Sponsors: *CABRAMET (ET19-006)*. Centre Leon Berard (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03967522, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A5.
131a1. WHO ICTRP 2021. *Immunotherapy With Nivolumab and Ipilimumab Followed by Nivolumab or Nivolumab With Cabozantinib for Patients With Advanced Kidney Cancer, The PDIGREE Study*: *NCT03793166*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03793166, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.
132a1. WHO ICTRP 2021. *Real-world Treatment Patterns and Outcomes Among aRCC Patients on Cabozantinib or Axitinib in England*: *NCT04637204*. Ipsen (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04637204, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A5.
133a1. WHO ICTRP 2021. *Safety and Efficacy Study of AVB-S6-500 in Patients With Advanced Clear Cell Renal Cell Carcinoma*: *NCT04300140*. Aravive, Inc. (Hrsg.).

Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04300140, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

134a1. WHO ICTRP 2021. *Study of Cabozantinib in Combination With Nivolumab and Ipilimumab in Patients With Previously Untreated Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma*: *NCT03937219*. Studiennummer des Sponsors: *XL184-313.* Exelixis (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03937219, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

135a1. WHO ICTRP 2021. *Testing Cabozantinib, Crizotinib, Savolitinib and Sunitinib in Kidney Cancer Which Has Progressed*: *NCT02761057*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02761057, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

136a1. WHO ICTRP 2021. *Testing the Addition of a New Anti-cancer Drug, Radium-223 Dichloride, to the Usual Treatment (Cabozantinib) for Advanced Renal Cell Cancer That Has Spread to the Bone, the RadiCaL Study*: *NCT04071223*. Studiennummer des Sponsors: *NCI-2019-05619 A031801 U10CA180821*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04071223, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

137a1. WHO ICTRP 2021. *Testing the Combination of the Anti-cancer Drugs XL184 (Cabozantinib) and Nivolumab in Patients With Advanced Cancer and HIV*: *NCT04514484*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04514484, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

138a1. WHO ICTRP 2021. *Testing the Effectiveness of Two Immunotherapy Drugs (Nivolumab and Ipilimumab) With One Anti-cancer Targeted Drug (Cabozantinib) for Rare Genitourinary Tumors*: *NCT03866382*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03866382, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

Suche nach Studien für einen indirekten Vergleich mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Fragestellung D2 (Brückenkomparator Sunitinib)

1a2. ClinicalTrialsGOV 2013. *A Drug-Drug Interaction Study of the Effects of XL184 (Cabozantinib) on Rosiglitazone in Subjects With Solid Tumors*: *NCT01100619*. Studiennummer des Sponsors: *XL184-008.* Exelixis (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01100619, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

2a2. ClinicalTrialsGOV 2018. *A Study of Cabozantinib (XL184) vs Everolimus in Subjects With Metastatic Renal Cell Carcinoma*: *NCT01865747*. Studiennummer des Sponsors: *XL184-308.* Exelixis (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01865747, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

3a2. ClinicalTrialsGOV 2019. *A Study of CaBozantinib in Patients With Advanced or Unresectable Renal cEll cArcinoma*: *NCT03463681 / 2018-000582-36*. Studiennummer des Sponsors: *BREAKPOINT*. Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03463681, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

4a2. ClinicalTrialsGOV 2019. *Cabozantinib Real-life Use for Advanced Renal Cell Carcinoma in France: a Retrospective Descriptive Non-interventional Study of 2 Cohorts*: *NCT03744585*. Studiennummer des Sponsors: *A-FR-60000-006*. Ipsen (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03744585, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A5.

5a2. ClinicalTrialsGOV 2019. *CANTATA: CB-839 With Cabozantinib vs. Cabozantinib With Placebo in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma*: *NCT03428217*. Studiennummer des Sponsors: *CX-839-008*. Calithera Biosciences, Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03428217, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

6a2. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Non-interventional Retrospective Study to Describe Early Clinical Experience With Cabozantinib in Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma (RCC) in the UK*: *NCT03696407*. Studiennummer des Sponsors: *A-GB-60000-017*. Ipsen (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03696407, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A5.

7a2. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Phase 2 Study of Cabozantinib in Japanese Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma*: *NCT03339219*. Studiennummer des Sponsors: *Cabozantinib-2001 U1111-1201-4230 JapicCTI-173763*. Takeda (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03339219, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A5.

8a2. ClinicalTrialsGOV 2020. *Cabometyx and Avelumab in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC)*: *NCT03200587*. Studiennummer des Sponsors: *HCI102309*. University of Utah (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03200587, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

9a2. ClinicalTrialsGOV 2020. *Cabozantinib for Advanced Urothelial Cancer*: *NCT01688999*. Studiennummer des Sponsors: *120205 12-C-0205*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01688999, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

10a2. ClinicalTrialsGOV 2020. *caBozantinib in cOllectiNg ductS Renal Cell cArcInoma*: *NCT03354884*. Studiennummer des Sponsors: *INT 150/17*. Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03354884, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A5.

11a2. ClinicalTrialsGOV 2020. *Cabozantinib In Combo With NIVO + IPI In Advanced NCCRCC*: *NCT04413123*. Studiennummer des Sponsors: *19-789*. Bradley A. McGregor (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04413123, abgerufen am:

01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.
12a2. ClinicalTrialsGOV 2020. *Cabozantinib in the Elderly With Metastatic Renal Cell Carcinoma*: *NCT04416646*. Studiennummer des Sponsors: *ZEBRA.* Istituto Oncologico Veneto IRCCS (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04416646, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A5.
13a2. ClinicalTrialsGOV 2020. *CYTO Reductive Surgery in Kidney Cancer Plus Immunotherapy and Targeted Kinase Inhibition*: *NCT04322955*. Studiennummer des Sponsors: *AAAS6927.* Mark Stein (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04322955, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.
14a2. ClinicalTrialsGOV 2020. *Development of a Cabozantinib (Cabometyx) Symptom Management Application for Use in Patients With Renal Cancer*: *NCT03867045*. Studiennummer des Sponsors: *Pro00086667.* Duke University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03867045, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A5.
15a2. ClinicalTrialsGOV 2020. *Individualized Treatment Strategy for Patients With Metastatic Non-clear Cell Renal Cell Carcinoma*: *NCT04644432 / 2019-001316-38.* Studiennummer des Sponsors: *UR1909 PACTIUS GCP*. Herlev and Gentofte Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04644432, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.
16a2. ClinicalTrialsGOV 2020. *M8891 First in Human in Solid Tumors*: *NCT03138538.* Studiennummer des Sponsors: *MS100015_0019.* EMD Serono Research & Development Institute, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03138538, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.
17a2. ClinicalTrialsGOV 2020. *Neoadjuvant Cabozantinib in Treating Patients With Locally Advanced Kidney Cancer*: *NCT04022343*. Studiennummer des Sponsors: *IRB00110583 NCI-2019-02253 Winship4643-19.* Emory University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04022343, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.
18a2. ClinicalTrialsGOV 2020. *Non - Interventional, Retrospective Study Of Cabozantinib Treatment In Patients With Unresectable, Locally Advanced Or Metastatic Renal Cell Carcinoma Who Progressed After Previous Treatment With Checkpoint Inhibitors*: *NCT04353765*. Studiennummer des Sponsors: *F-FR-60000-066.* Ipsen (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04353765, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.
19a2. ClinicalTrialsGOV 2020. *Observational Real-life Study of Cabozantinib in Advanced Renal Cell Carcinoma (RCC)*: *NCT04106349*. Studiennummer des Sponsors: *A-BE-60000-047.* Ipsen (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04106349, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A5.
20a2. ClinicalTrialsGOV 2020. *Spanish Real-World Evidence Cabozantinib*: *NCT04510688.* Studiennummer des Sponsors: *SOGUG-2017-A-IEC(REN)-7.* Spanish Oncology Genito-Urinary Group (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04510688,

abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A5.

21a2. ClinicalTrialsGOV 2020. *Study of Cabozantinib Efficacy, Safety and Tolerability in Metastatic Renal Carcinoma in Aged Fragile Patients: CABOMAYOR Study*: *NCT04134390 / 2019-001639-30*. Studiennummer des Sponsors: *CABOMAYOR.* Spanish Oncology Genito-Urinary Group (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04134390, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A5.

22a2. ClinicalTrialsGOV 2020. *Study of Cabozantinib in Combination With Atezolizumab to Subjects With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors*: *NCT03170960*. Studiennummer des Sponsors: *XL184-021.* Exelixis (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03170960, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

23a2. ClinicalTrialsGOV 2020. *Study of CAbozantinib in Combination With AtezolizumaB for Muscle-Invasive BladdEr Cancer (ABATE)*: *NCT04289779*. Studiennummer des Sponsors: *HCRN GU18-343.* Deepak Kilari (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04289779, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

24a2. ClinicalTrialsGOV 2020. *Study of Pembrolizumab and Cabozantinib in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma*: *NCT03149822*. Studiennummer des Sponsors: *16-2300.cc.* University of Colorado, Denver (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03149822, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

25a2. ClinicalTrialsGOV 2020. *Study of the Glutaminase Inhibitor CB-839 in Solid Tumors*: *NCT02071862*. Studiennummer des Sponsors: *CX-839-001.* Calithera Biosciences, Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02071862, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

26a2. ClinicalTrialsGOV 2020. *Study on the Utilization of Cabozantinib in Adult Patients With Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma (RCC) in 2nd Line Treatment Following Prior Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)-Targeted Therapy Under Real-real Life Clinical Setting in France*: *NCT04609800*. Studiennummer des Sponsors: *A-FR-60000-070.* Ipsen (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04609800, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

27a2. ClinicalTrialsGOV 2020. *TDM for Optimized Outcome in Patients With mRCC*: *NCT04659343*. Studiennummer des Sponsors: *1-10-72-277-19.* Frede Donskov (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04659343, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

28a2. ClinicalTrialsGOV 2021. *A Phase 1, Dose-Escalation Trial of PT2385 Tablets In Patients With Advanced Clear Cell Renal Cell Carcinoma*: *NCT02293980*. Studiennummer des Sponsors: *3795-001 PT2385-101.* Peloton Therapeutics, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02293980, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

29a2. ClinicalTrialsGOV 2021. *A Study of Atezolizumab in Combination With Cabozantinib Compared to Cabozantinib Alone in Participants With Advanced Renal Cell Carcinoma*

After Immune Checkpoint Inhibitor Treatment: *NCT04338269*. Studiennummer des Sponsors: *WO41994*. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04338269, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

30a2. ClinicalTrialsGOV 2021. *A Study of Belzutifan (MK-6482) in Combination With Lenvatinib Versus Cabozantinib for Treatment of Renal Cell Carcinoma (MK-6482-011)*: *NCT04586231 / 2020-002075-35*. Studiennummer des Sponsors: *6482-011 MK-6482-011*. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04586231, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

31a2. ClinicalTrialsGOV 2021. *A Study of Bempegaldesleukin (NKTR-214: BEMPEG) in Combination With Nivolumab Compared With the Investigator's Choice of a Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI) Therapy (Either Sunitinib or Cabozantinib Monotherapy) for Advanced Metastatic Renal Cell Carcinoma (RCC)*: *NCT03729245*. Studiennummer des Sponsors: *17-214-09 CA045002*. Nektar Therapeutics (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03729245, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

32a2. ClinicalTrialsGOV 2021. *A Study of Nivolumab In Combination With Cabozantinib in Patients With Non-Clear Cell Renal Cell Carcinoma*: *NCT03635892*. Studiennummer des Sponsors: *18-254*. Memorial Sloan Kettering Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03635892, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A5.

33a2. ClinicalTrialsGOV 2021. *A Study to Compare Bempegaldesleukin (BEMPEG: NKTR-214) Combined With Nivolumab and Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI) to Nivolumab and TKI Alone in Participants With Previously Untreated Kidney Cancer That is Advanced or Has Spread*: *NCT04540705 / 2018-003200-39*. Studiennummer des Sponsors: *CA045-011 18-214-15*. Bristol-Myers Squibb (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04540705, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A3.

34a2. ClinicalTrialsGOV 2021. *A Trial of Belzutifan (PT2977, MK-6482) in Combination With Cabozantinib in Patients With Clear Cell Renal Cell Carcinoma (ccRCC)*: *NCT03634540*. Studiennummer des Sponsors: *6482-003 PT2977-201*. Peloton Therapeutics, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03634540, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

35a2. ClinicalTrialsGOV 2021. *ANZUP - Non-clear Cell Post Immunotherapy CABozantinib (UNICAB)*: *NCT03685448*. Studiennummer des Sponsors: *ANZUP1802*. Australian and New Zealand Urogenital and Prostate Cancer Trials Group (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03685448, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

36a2. ClinicalTrialsGOV 2021. *BIOREN (Predictive BIOmarkers in Metastatic RENal Cancer)*: *NCT03628859*. Studiennummer des Sponsors: *BIOREN (ET18-017)*. Centre Leon Berard (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03628859, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

37a2. ClinicalTrialsGOV 2021. *CaboCHECK - Cabozantinib in Adult Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma Following Prior Systemic Check Point Inhibition*

Therapy: a Retrospective, Non-interventional Study: *NCT04147143*. Studiennummer des Sponsors: *CaboCHECK*. Institut für Klinische Krebsforschung IKF GmbH at Krankenhaus Nordwest (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04147143, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

38a2. ClinicalTrialsGOV 2021. *Cabozantinib as Subsequent Therapy to an Immune Checkpoint Based Therapy in Renal Cell Carcinoma*: *NCT04714697*. Studiennummer des Sponsors: *AT ASIA*. Asan Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04714697, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

39a2. ClinicalTrialsGOV 2021. *Cabozantinib or Sunitinib Malate in Treating Participants With Metastatic Variant Histology Renal Cell Carcinoma*: *NCT03541902*. Studiennummer des Sponsors: *2017-0725 NCI-2018-01041 P30CA016672*. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03541902, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

40a2. ClinicalTrialsGOV 2021. *Cabozantinib S-malate and Nivolumab With or Without Ipilimumab in Treating Patients With Metastatic Genitourinary Tumors*: *NCT02496208*. Studiennummer des Sponsors: *NCI-2014-02379 15-C-0160 150160 P141706 9681 UM1CA186712 UM1CA186716 UM1CA186717 ZIABC011078*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02496208, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

41a2. ClinicalTrialsGOV 2021. *Cabozantinib-S-Malate in Treating Younger Patients With Recurrent, Refractory, or Newly Diagnosed Sarcomas, Wilms Tumor, or Other Rare Tumors*: *NCT02867592*. Studiennummer des Sponsors: *NCI-2016-01258 ADVL1622 U10CA180886*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02867592, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

42a2. ClinicalTrialsGOV 2021. *Cabozantinib-s-malate or Sunitinib Malate in Treating Patients With Previously Untreated Locally Advanced or Metastatic Kidney Cancer*: *NCT01835158*. Studiennummer des Sponsors: *NCI-2013-00820 A031203 U10CA180821 U10CA031946*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01835158, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

43a2. ClinicalTrialsGOV 2021. *Evaluation of Cabozantinib in Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC) With Brain Metastases*: *NCT03967522*. Studiennummer des Sponsors: *CABRAMET (ET19-006)*. Centre Leon Berard (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03967522, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A5.

44a2. ClinicalTrialsGOV 2021. *Gevokizumab With Standard of Care Anti-cancer Therapies for Metastatic Colorectal, Gastroesophageal, and Renal Cancers*: *NCT03798626 / 2018-003952-19*. Studiennummer des Sponsors: *CVPM087A2101*. Novartis Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03798626, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

45a2. ClinicalTrialsGOV 2021. *hARnessing CAbozantinib and Durvalumab Immuno-oncology Association: ARCADIA Study"*: *NCT03824691*. Studiennummer des Sponsors:

INT 180/18. Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03824691, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

46a2. ClinicalTrialsGOV 2021. *Immunotherapy With Nivolumab and Ipilimumab Followed by Nivolumab or Nivolumab With Cabozantinib for Patients With Advanced Kidney Cancer, The PDIGREE Study*: *NCT03793166*. Studiennummer des Sponsors: *NCI-2018-03694 A031704 U10CA180821*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03793166, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

47a2. ClinicalTrialsGOV 2021. *Non-interventional Study of Cabozantinib in Adults With Advanced Renal Cell Carcinoma*: *NCT03419572*. Studiennummer des Sponsors: *F-FR-60000-001 EUPAS19464*. Ipsen (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03419572, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A5.

48a2. ClinicalTrialsGOV 2021. *Post Marketing Surveillance to Observe Safety and Effectiveness of CABOMETYX(tm) in Korea*: *NCT03776123*. Studiennummer des Sponsors: *A-KR-60000-021*. Ipsen (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03776123, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A5.

49a2. ClinicalTrialsGOV 2021. *Real-world Treatment Patterns and Outcomes Among aRCC Patients on Cabozantinib or Axitinib in England*: *NCT04637204*. Studiennummer des Sponsors: *CLIN-60000-450*. Ipsen (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04637204, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A5.

50a2. ClinicalTrialsGOV 2021. *Safety and Efficacy Study of AVB-S6-500 in Patients With Advanced Clear Cell Renal Cell Carcinoma*: *NCT04300140*. Studiennummer des Sponsors: *AVB500-RCC-003*. Aravive, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04300140, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

51a2. ClinicalTrialsGOV 2021. *Study of Cabozantinib as 2nd Line Treatment in Subjects With Locally Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma (RCC) With a Clear-Cell Component Who Progressed After 1st Line Treatment With Checkpoint Inhibitors*: *NCT03945773 / 2018-002820-18*. Studiennummer des Sponsors: *F-FR-60000-023*. Ipsen (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03945773, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

52a2. ClinicalTrialsGOV 2021. *Study of Cabozantinib in Combination With Nivolumab and Ipilimumab in Patients With Previously Untreated Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma*: *NCT03937219*. Studiennummer des Sponsors: *XL184-313*. Exelixis (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03937219, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

53a2. ClinicalTrialsGOV 2021. *Study of Cabozantinib in Patients With Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma Under Real-life Clinical Setting in 1st Line Treatment*: *NCT03647878*. Studiennummer des Sponsors: *A-DE-60000-009*. Ipsen (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03647878, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A5.

54a2. ClinicalTrialsGOV 2021. *Testing Cabozantinib, Crizotinib, Savolitinib and Sunitinib in Kidney Cancer Which Has Progressed*: *NCT02761057*. Studiennummer des Sponsors: *NCI-2015-01707 S1500 U10CA180888.* National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02761057, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

55a2. ClinicalTrialsGOV 2021. *Testing the Addition of a New Anti-cancer Drug, Radium-223 Dichloride, to the Usual Treatment (Cabozantinib) for Advanced Renal Cell Cancer That Has Spread to the Bone, the RadiCaL Study*: *NCT04071223*. Studiennummer des Sponsors: *NCI-2019-05619 A031801 U10CA180821*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04071223, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

56a2. ClinicalTrialsGOV 2021. *Testing the Combination of the Anti-cancer Drugs XL184 (Cabozantinib) and Nivolumab in Patients With Advanced Cancer and HIV*: *NCT04514484*. Studiennummer des Sponsors: *NCI-2020-05956 10387 P30CA013330.* National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04514484, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

57a2. ClinicalTrialsGOV 2021. *Testing the Effectiveness of Two Immunotherapy Drugs (Nivolumab and Ipilimumab) With One Anti-cancer Targeted Drug (Cabozantinib) for Rare Genitourinary Tumors*: *NCT03866382*. Studiennummer des Sponsors: *NCI-2019-01266 A031702 U10CA180821*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03866382, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

58a2. EU-Clinical Trials Register 0. *A phase 2 open label study of caBozantinib in patients with advanced or unresectable Renal cEll cArcinoma pretreated with one immunochecKPOint INhibiTor (anti PD1/PDL1)*: *2018-000582-36*. Studiennummer des Sponsors: *BREAKPOINT*. FONDAZIONE IRCCS "ISTITUTO NAZIONALE DEI TUMORI" (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000582-36, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

59a2. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 3, Randomized, Controlled Study of Cabozantinib (XL184) vs Everolimus in Subjects with Metastatic Renal Cell Carcinoma that has Progressed after Prior VEGFR Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy*: *2013-001010-14*. Studiennummer des Sponsors: *XL184-308.* Exelixis, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001010-14, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

60a2. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 3, Randomized, Double-blind, Controlled Study of Cabozantinib (XL184) vs Placebo in Subjects with Hepatocellular Carcinoma Who Have Received Prior Sorafenib*: *2013-001001-91*. Studiennummer des Sponsors: *XL184-309.* Exelixis, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001001-91, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

61a2. EU-Clinical Trials Register 0. *A PHASE II, MULTICENTRE, OPEN-LABEL STUDY OF CABOZANTINIB AS 2ND LINE TREATMENT IN SUBJECTS WITH*

UNRESECTABLE, LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC RENAL CELL CARCINOMA WITH A CLEAR-CELL COMPONENT WHO PR: *2018-002820-18*. Studiennummer des Sponsors: *F-FR-60000-023*. Ipsen Pharma (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002820-18, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

62a2. EU-Clinical Trials Register 0. *A phase I-II study to evaluate the efficacy and safety of niraparib in combination with cabozantinib (XL184) in patients with advanced urothelial cancer after failure to first-line platinum-based c*: *2017-004367-12*. Studiennummer des Sponsors: *FCR173009*. Fundación CRIS de investigación para vencer el cáncer (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004367-12, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

63a2. EU-Clinical Trials Register 0. *A Randomized, Double-Blind, Controlled Phase 3 Study of Cabozantinib in Combination with Nivolumab and Ipilimumab versus Nivolumab and Ipilimumab in Subjects with Previously Untreated Advanced or M*: *2018-004567-31*. Studiennummer des Sponsors: *XL184-313*. Exelixis, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004567-31, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

64a2. EU-Clinical Trials Register 0. *An adaptive multi-arm phase II trial of maintenance targeted therapy after chemotherapy in metastatic urothelial cancer*: *2015-003249-25*. Studiennummer des Sponsors: *ATLANTIS_2015*. NHS Greater Glasgow & Clyde (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003249-25, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

65a2. EU-Clinical Trials Register 0. *Phase 2 Trial of XL184 (Cabozantinib) an Oral Small-Molecule Inhibitor of Multiple Kinases, in Children and Young Adults with Refractory Sarcomas, Wilms Tumor, and Other Rare Tumors*: *2019-001238-32*. Studiennummer des Sponsors: *ADVL1622*. National Cancer Institute Cancer Therapy Evaluation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001238-32, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

66a2. EU-Clinical Trials Register 0. *Phase II study for the evaluation of neoadjuvant treatment with cabozantinib prior to cytoreductive nephrectomy in patients with locally advanced or metastatic renal cell carcinoma*: *2018-001201-93*. Studiennummer des Sponsors: *CABOPRE*. Fundación ONCOSUR (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001201-93, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

67a2. WHO ICTRP 2015. *A Drug-Drug Interaction Study of the Effects of XL184 (Cabozantinib) on Rosiglitazone in Subjects With Solid Tumors*: *NCT01100619*. Studiennummer des Sponsors: *XL184-008*. Exelixis (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01100619, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

68a2. WHO ICTRP 2018. *A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 2 Study Comparing CB-839 in Combination with Cabozantinib vs. Placebo with Cabozantinib in*

Patients with Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma. Randomized means allocation to CB-839 or a placebo isde termined by chance. 1 out of every 2 patients will get CB-839. Double-blinded means that neither the participant nor investigator knows what group the patient is assigned to. Every patient on study will get cabozantinib: *2018-000363-91*. Studiennummer des Sponsors: *CX-839-008.* Calithera Biosciences Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000363-91-ES, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

69a2. WHO ICTRP 2018. *Clinical trial for the evaluation of a new drug (cabozantinib) treatment given before having kidney surgery in patients with kidney cancer that is advanced or has spread*: *2018-001201-93*. Studiennummer des Sponsors: *CABOPRE.* Fundación ONCOSUR (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001201-93-ES, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

70a2. WHO ICTRP 2019. *A phase II study assessing safety and efficacy of Cabozantinib for advanced or metastatic cervical carcinoma after platinum treatment failure*: *2019-002184-97*. Studiennummer des Sponsors: *CABOCOL-01*. Centre François Baclesse (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-002184-97-FR, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

71a2. WHO ICTRP 2019. *A Single center Study to investigate the Efficacy and Safety of Cabozantinib in Advanced Adrenocortical Carcinoma*: *2018-001802-27*. University Hospital Wuerzburg (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001802-27-DE, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

72a2. WHO ICTRP 2019. *Study of cabozantinib in metastatic renal carcinoma in aged fragile patients*: *2019-001639-30*. Studiennummer des Sponsors: *CABOMAYOR.* Spanish Oncology Genitourinary Group - SOGUG (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001639-30-ES, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A5.

73a2. WHO ICTRP 2019. *Study of cabozantinib in renal cell carcinoma with brain metastases*: *2019-000678-41*. Centre Léon Bérard (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-000678-41-FR, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A5.

74a2. WHO ICTRP 2019. *This is a randomized, double-blind, controlled trial to evaluate the efficacy and safety of cabozantinib in combination with nivolumab and ipilimumab versus nivolumab and ipilimumab in previously untreated subjects with intermediate- and poor-risk advanced or metastatic RCC*: *2018-004567-31*. Studiennummer des Sponsors: *XL184-313.* Exelixis, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004567-31-ES, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

75a2. WHO ICTRP 2019. *This is a randomized, double-blind, controlled trial to evaluate the efficacy and safety of cabozantinib in combination with nivolumab and ipilimumab versus nivolumab and ipilimumab in previously untreated subjects with intermediate- and poor-risk advanced or metastatic RCC*: *2018-004567-31*. Studiennummer des Sponsors: *XL184-313.* Exelixis, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004567-31-FR, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

76a2. WHO ICTRP 2020. *A Non-interventional Retrospective Study to Describe Early Clinical Experience With Cabozantinib in Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma (RCC) in the UK*: *NCT03696407*. Ipsen (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03696407, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A5.

77a2. WHO ICTRP 2020. *A Phase 1, Dose-Escalation Trial of PT2385 Tablets In Patients With Advanced Clear Cell Renal Cell Carcinoma*: *NCT02293980*. Peloton Therapeutics, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02293980, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

78a2. WHO ICTRP 2020. *A Phase 2 Study of Cabozantinib in Japanese Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma*: *NCT03339219*. Studiennummer des Sponsors: *Cabozantinib-2001 U1111-1201-4230 JapicCTI-173763.* Takeda (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03339219, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A5.

79a2. WHO ICTRP 2020. *A Phase 3 Trial Comparing LOXO-292 to Cabozantinib or Vandetanib in Patients with RET-Mutant Medullary Thyroid Cancer*: *2019-001978-28*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001978-28-CZ, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

80a2. WHO ICTRP 2020. *A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 2 Clinical Trial Comparing CB-839 in Combination with Cabozantinib vs. Placebo with Cabozantinib in Patients with Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma. Randomized means allocation to CB-839 or a placebo is determined by chance. 1 out of every 2 patients will get CB-839. Double-blinded means that neither the participant nor investigator knows what group the patient is assigned to. Every patient on study will get cabozantinib*: *2018-000363-91*. Studiennummer des Sponsors: *CX-839-008.* Calithera Biosciences Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000363-91-DE, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

81a2. WHO ICTRP 2020. *A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 2 Clinical Trial Comparing CB-839 in Combination with Cabozantinib vs. Placebo with Cabozantinib in Patients with Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma. Randomized means allocation to CB-839 or a placebo is determined by chance. 1 out of every 2 patients will get CB-839. Double-blinded means that neither the participant nor*

investigator knows what group the patient is assigned to. Every patient on study will get cabozantinib: *2018-000363-91*. Studiennummer des Sponsors: *CX-839-008.* Calithera Biosciences Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000363-91-GB, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

82a2. WHO ICTRP 2020. *A Study of CaBozantinib in Patients With Advanced or Unresectable Renal cEll cArcinoma*: *NCT03463681*. Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03463681, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

83a2. WHO ICTRP 2020. *A Study of Cabozantinib (XL184) vs Everolimus in Subjects With Metastatic Renal Cell Carcinoma*: *NCT01865747*. Studiennummer des Sponsors: *XL184-308.* Exelixis (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01865747, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

84a2. WHO ICTRP 2020. *A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Atezolizumab Given in Combination with Cabozantinib Versus Cabozantinib Alone in Patients with Inoperable, Locally Advanced, or Metastatic Renal Cell Carcinoma who Experienced Radiographic Tumor Progression During or After Immune Checkpoint Inhibitor Treatment*: *2020-000502-29*. F. Hoffman-La Roche Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000502-29-GR, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

85a2. WHO ICTRP 2020. *A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Atezolizumab Given in Combination with Cabozantinib Versus Cabozantinib Alone in Patients with Inoperable, Locally Advanced, or Metastatic Renal Cell Carcinoma who Experienced Radiographic Tumor Progression During or After Immune Checkpoint Inhibitor Treatment*: *2020-000502-29*. F. Hoffman-La Roche Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000502-29-GB, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

86a2. WHO ICTRP 2020. *A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Atezolizumab Given in Combination with Cabozantinib Versus Cabozantinib Alone in Patients with Inoperable, Locally Advanced, or Metastatic Renal Cell Carcinoma who Experienced Radiographic Tumor Progression During or After Immune Checkpoint Inhibitor Treatment*: *2020-000502-29*. F. Hoffman-La Roche Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000502-29-PL, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

87a2. WHO ICTRP 2020. *A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Atezolizumab Given in Combination with Cabozantinib Versus Cabozantinib Alone in Patients with Inoperable, Locally Advanced, or Metastatic Renal Cell Carcinoma who Experienced Radiographic Tumor Progression During or After Immune Checkpoint Inhibitor Treatment*: *2020-000502-29*. F. Hoffman-La Roche Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000502-29-DE,

abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

88a2. WHO ICTRP 2020. *An adaptive multi-arm phase II trial of maintenance targeted therapy after chemotherapy in metastatic urothelial cancer*. Studiennummer des Sponsors: *ISRCTN25859465.* NHS Greater Glasgow and Clyde (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN25859465, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

89a2. WHO ICTRP 2020. *Cabometyx and Avelumab in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC)*: *NCT03200587*. Studiennummer des Sponsors: *HCI102309.* University of Utah (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03200587, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

90a2. WHO ICTRP 2020. *caBozantinib in cOllectiNg ductS Renal Cell cArcInoma*: *NCT03354884*. Studiennummer des Sponsors: *INT 150/17.* Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03354884, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A5.

91a2. WHO ICTRP 2020. *Cabozantinib In Combo With NIVO + IPI In Advanced NCCRCC*: *NCT04413123*. Studiennummer des Sponsors: *19-789.* Bradley A. McGregor (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04413123, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

92a2. WHO ICTRP 2020. *Cabozantinib in the Elderly With Metastatic Renal Cell Carcinoma*: *NCT04416646*. Istituto Oncologico Veneto IRCCS (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04416646, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A5.

93a2. WHO ICTRP 2020. *Cabozantinib Real-life Use for Advanced Renal Cell Carcinoma in France: a Retrospective Descriptive Non-interventional Study of 2 Cohorts*: *NCT03744585*. Ipsen (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03744585, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A5.

94a2. WHO ICTRP 2020. *CANTATA: CB-839 With Cabozantinib vs. Cabozantinib With Placebo in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma*: *NCT03428217*. Studiennummer des Sponsors: *CX-839-008.* Calithera Biosciences, Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03428217, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

95a2. WHO ICTRP 2020. *CYTO Reductive Surgery in Kidney Cancer Plus Immunotherapy and Targeted Kinase Inhibition*: *NCT04322955*. Mark Stein (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04322955, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

96a2. WHO ICTRP 2020. *Development of a Cabozantinib (Cabometyx) Symptom Management Application for Use in Patients With Renal Cancer*: *NCT03867045*. Studiennummer des Sponsors: *Pro00086667*. Duke University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03867045, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A5.

97a2. WHO ICTRP 2020. *Gevokizumab With Standard of Care Anti-cancer Therapies for Metastatic Colorectal, Gastroesophageal, and Renal Cancers*: *NCT03798626*. Novartis Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03798626, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

98a2. WHO ICTRP 2020. *M8891 First in Human in Solid Tumors*: *NCT03138538*. EMD Serono Research & Development Institute, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03138538, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

99a2. WHO ICTRP 2020. *Neoadjuvant Cabozantinib in Treating Patients With Locally Advanced Kidney Cancer*: *NCT04022343*. Emory University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04022343, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

100a2. WHO ICTRP 2020. *Niraparib in Combination With Cabozantinib (XL184) in Patients With Advanced Urothelial Cancer (NICARAGUA)*: *NCT03425201*. Fundacion CRIS de Investigación para Vencer el Cáncer (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03425201, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

101a2. WHO ICTRP 2020. *Non - Interventional, Retrospective Study Of Cabozantinib Treatment In Patients With Unresectable, Locally Advanced Or Metastatic Renal Cell Carcinoma Who Progressed After Previous Treatment With Checkpoint Inhibitors*: *NCT04353765*. Studiennummer des Sponsors: *F-FR-60000-066*. Ipsen (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04353765, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

102a2. WHO ICTRP 2020. *Non-interventional Study of Cabozantinib in Adults With Advanced Renal Cell Carcinoma*: *NCT03419572*. Studiennummer des Sponsors: *F-FR-60000-001 EUPAS19464*. Ipsen (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03419572, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A5.

103a2. WHO ICTRP 2020. *Observational Real-life Study of Cabozantinib in Advanced Renal Cell Carcinoma (RCC)*: *NCT04106349*. Studiennummer des Sponsors: *A-BE-60000-047*. Ipsen (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04106349, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A5.

104a2. WHO ICTRP 2020. *Serial Measurements of Molecular and Architectural Responses to Therapy (SMMART) PRIME Trial*: *NCT03878524*. OHSU Knight Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03878524, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

105a2. WHO ICTRP 2020. *Spanish Real-World Evidence Cabozantinib*: *NCT04510688*. Spanish Oncology Genito-Urinary Group (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04510688, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A5.

106a2. WHO ICTRP 2020. *Study of Cabozantinib as 2nd Line Treatment in Subjects With Locally Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma (RCC) With a Clear-Cell Component Who Progressed After 1st Line Treatment With Checkpoint Inhibitors*: *NCT03945773*. Studiennummer des Sponsors: *F-FR-60000-023*. Ipsen (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03945773, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

107a2. WHO ICTRP 2020. *Study of Cabozantinib Efficacy, Safety and Tolerability in Metastatic Renal Carcinoma in Aged Fragile Patients: CABOMAYOR Study*: *NCT04134390*. Spanish Oncology Genito-Urinary Group (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04134390, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A5.

108a2. WHO ICTRP 2020. *Study of Cabozantinib in Combination With Atezolizumab to Subjects With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors*: *NCT03170960*. Studiennummer des Sponsors: *XL184-021*. Exelixis (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03170960, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

109a2. WHO ICTRP 2020. *Study of Cabozantinib in Patients With Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma Under Real-life Clinical Setting in 1st Line Treatment*: *NCT03647878*. Ipsen (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03647878, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A5.

110a2. WHO ICTRP 2020. *Study of Pembrolizumab and Cabozantinib in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma*: *NCT03149822*. Studiennummer des Sponsors: *16-2300.cc*. University of Colorado, Denver (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03149822, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

111a2. WHO ICTRP 2020. *Study on the Utilization of Cabozantinib in Adult Patients With Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma (RCC) in 2nd Line Treatment Following Prior Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)-Targeted Therapy Under Real-real Life Clinical Setting in France*: *NCT04609800*. Ipsen (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04609800, abgerufen am:

01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.
112a2. WHO ICTRP 2020. *Study to evaluate the safety, tolerability and efficacy of Cabozantinib in patients with hepatocellular carcinoma and impaired liver function*: *2019-001075-36*. Universitätsmedizin Mainz (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001075-36-DE, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.
113a2. WHO ICTRP 2020. *This is a randomized, double-blind, controlled trial to evaluate the efficacy and safety of cabozantinib in combination with nivolumab and ipilimumab versus nivolumab and ipilimumab in previously untreated subjects with intermediate- and poor-risk advanced or metastatic RCC*: *2018-004567-31*. Studiennummer des Sponsors: *XL184-313.* Exelixis, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004567-31-DE, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.
114a2. WHO ICTRP 2021. *A clinical trial on an individualized treatment strategy for patients with metastatic non-clear cell kidney cancer*: *2019-001316-38*. Department of Oncology, Herlev University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001316-38-DK, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.
115a2. WHO ICTRP 2021. *A Phase 3, Randomized, Controlled Study of Cabozantinib (XL184) vs Everolimus in Subjects With Metastatic Renal Cell Carcinoma That Has Progressed After Prior VEGFR Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy*: *DRKS00005393*. Studiennummer des Sponsors: *XL184-308.* Exelixis (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00005393, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.
116a2. WHO ICTRP 2021. *A Study of Atezolizumab in Combination With Cabozantinib Compared to Cabozantinib Alone in Participants With Advanced Renal Cell Carcinoma After Immune Checkpoint Inhibitor Treatment*: *NCT04338269*. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04338269, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.
117a2. WHO ICTRP 2021. *A Study of Belzutifan (MK-6482) in Combination With Lenvatinib Versus Cabozantinib for Treatment of Renal Cell Carcinoma (MK-6482-011)*: *NCT04586231*. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04586231, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.
118a2. WHO ICTRP 2021. *A Study of Bempegaldesleukin (NKTR-214: BEMPEG) in Combination With Nivolumab Compared With the Investigator's Choice of a Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI) Therapy (Either Sunitinib or Cabozantinib Monotherapy) for Advanced Metastatic Renal Cell Carcinoma (RCC)*: *NCT03729245*. Nektar Therapeutics (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03729245, abgerufen am:

01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.
119a2. WHO ICTRP 2021. *A study of cabozantinib vs. placebo in subjects with a form of liver cancer who have previously received sorafenib*: *2013-001001-91*. Studiennummer des Sponsors: *XL184-309.* Exelixis, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-001001-91-BE, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.
120a2. WHO ICTRP 2021. *A Study of Nivolumab In Combination With Cabozantinib in Patients With Non-Clear Cell Renal Cell Carcinoma*: *NCT03635892*. Memorial Sloan Kettering Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03635892, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A5.
121a2. WHO ICTRP 2021. *A Trial of Belzutifan (PT2977, MK-6482) in Combination With Cabozantinib in Patients With Clear Cell Renal Cell Carcinoma (ccRCC)*: *NCT03634540*. Peloton Therapeutics, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03634540, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.
122a2. WHO ICTRP 2021. *ANZUP - Non-clear Cell Post Immunotherapy CABozantinib (UNICAB)*: *NCT03685448*. Australian and New Zealand Urogenital and Prostate Cancer Trials Group (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03685448, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.
123a2. WHO ICTRP 2021. *CaboCHECK - Cabozantinib in Adult Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma Following Prior Systemic Check Point Inhibition Therapy: a Retrospective, Non-interventional Study*: *NCT04147143*. Institut für Klinische Krebsforschung IKF GmbH at Krankenhaus Nordwest (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04147143, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.
124a2. WHO ICTRP 2021. *Cabozantinib as subsequent therapy to an immune checkpoint inhibitor based therapy in renal cell carcinoma, phase 2, multicenter, open label, interventional study (AT ASIA).* Studiennummer des Sponsors: *KCT0005866.* Asan Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0005866, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.
125a2. WHO ICTRP 2021. *Cabozantinib as Subsequent Therapy to an Immune Checkpoint Based Therapy in Renal Cell Carcinoma*: *NCT04714697*. Asan Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04714697, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.
126a2. WHO ICTRP 2021. *Cabozantinib or Sunitinib Malate in Treating Participants With Metastatic Variant Histology Renal Cell Carcinoma*: *NCT03541902*. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter:

http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03541902, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

127a2. WHO ICTRP 2021. *Cabozantinib S-malate and Nivolumab With or Without Ipilimumab in Treating Patients With Metastatic Genitourinary Tumors*: *NCT02496208*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02496208, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

128a2. WHO ICTRP 2021. *Cabozantinib-S-Malate in Treating Younger Patients With Recurrent, Refractory, or Newly Diagnosed Sarcomas, Wilms Tumor, or Other Rare Tumors*: *NCT02867592*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02867592, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

129a2. WHO ICTRP 2021. *Cabozantinib-s-malate or Sunitinib Malate in Treating Patients With Previously Untreated Locally Advanced or Metastatic Kidney Cancer*: *NCT01835158*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01835158, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

130a2. WHO ICTRP 2021. *Evaluation of Cabozantinib in Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC) With Brain Metastases*: *NCT03967522*. Studiennummer des Sponsors: *CABRAMET (ET19-006)*. Centre Leon Berard (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03967522, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A5.

131a2. WHO ICTRP 2021. *Immunotherapy With Nivolumab and Ipilimumab Followed by Nivolumab or Nivolumab With Cabozantinib for Patients With Advanced Kidney Cancer, The PDIGREE Study*: *NCT03793166*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03793166, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

132a2. WHO ICTRP 2021. *Real-world Treatment Patterns and Outcomes Among aRCC Patients on Cabozantinib or Axitinib in England*: *NCT04637204*. Ipsen (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04637204, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A5.

133a2. WHO ICTRP 2021. *Safety and Efficacy Study of AVB-S6-500 in Patients With Advanced Clear Cell Renal Cell Carcinoma*: *NCT04300140*. Aravive, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04300140, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

134a2. WHO ICTRP 2021. *Study of Cabozantinib in Combination With Nivolumab and Ipilimumab in Patients With Previously Untreated Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma*: *NCT03937219*. Studiennummer des Sponsors: *XL184-313*. Exelixis (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03937219,

abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

135a2. WHO ICTRP 2021. *Testing Cabozantinib, Crizotinib, Savolitinib and Sunitinib in Kidney Cancer Which Has Progressed*: *NCT02761057*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02761057, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

136a2. WHO ICTRP 2021. *Testing the Addition of a New Anti-cancer Drug, Radium-223 Dichloride, to the Usual Treatment (Cabozantinib) for Advanced Renal Cell Cancer That Has Spread to the Bone, the RadiCaL Study*: *NCT04071223*. Studiennummer des Sponsors: *NCI-2019-05619 A031801 U10CA180821*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04071223, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

137a2. WHO ICTRP 2021. *Testing the Combination of the Anti-cancer Drugs XL184 (Cabozantinib) and Nivolumab in Patients With Advanced Cancer and HIV*: *NCT04514484*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04514484, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

138a2. WHO ICTRP 2021. *Testing the Effectiveness of Two Immunotherapy Drugs (Nivolumab and Ipilimumab) With One Anti-cancer Targeted Drug (Cabozantinib) for Rare Genitourinary Tumors*: *NCT03866382*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03866382, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

Suche nach Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib in der Fragestellung D1 (Brückenkomparator Sunitinib)

1b1. ClinicalTrialsGOV 2017. *Pembrolizumab in Combination With BCG After Ablation in Patients With UUTTCC Without Nephroureterectomy*: *NCT03345134*. Studiennummer des Sponsors: *HFHS 16-01*. Shaheen Alanee (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03345134, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

2b1. ClinicalTrialsGOV 2017. *Ph 1B B-701 in Combination With Pembrolizumab in Metastatic Transitional Cell Carcinoma of the Urothelial Tract*: *NCT02925533*. Studiennummer des Sponsors: *16-246.* Mark Pomerantz, MD (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02925533, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

3b1. ClinicalTrialsGOV 2018. *A Study of Anti-PD-1 Combinations of D-CIK Immunotherapy and Axitinib in Advanced Ranal Carcinoma*: *NCT03736330*. Studiennummer des Sponsors: *2017-FXY-023-Urology.* Sun Yat-sen University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03736330, abgerufen am:

01.03.2021.
Ausschlussgrund: A5.

4b1. ClinicalTrialsGOV 2018. *Continuation Study of Entinostat in Combination With Pembrolizumab in Patients With Advanced Solid Tumors*: *NCT02909452*. Studiennummer des Sponsors: *SNDX-275-0141*. Syndax Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02909452, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

5b1. ClinicalTrialsGOV 2018. *Phase-I Trial of Pembrolizumab and Percutaneous Cryoablation Combination Followed by Nephron-Sparing Surgery or Cytoreductive Nephrectomy in Locally Advanced and Metastatic Renal Cell Carcinomas*: *NCT03189186*. Studiennummer des Sponsors: *2016-2961*. University of California, Irvine (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03189186, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

6b1. ClinicalTrialsGOV 2018. *Radiation Therapy and Pembrolizumab in Treating Patients With Localized Urothelial Bladder Cancer*: *NCT03419130*. Studiennummer des Sponsors: *17522 NCI-2017-02196 17-22452*. University of California, San Francisco (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03419130, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

7b1. ClinicalTrialsGOV 2019. *A Safety Study of SGN-2FF for Patients With Advanced Solid Tumors*: *NCT02952989*. Studiennummer des Sponsors: *SGN2FF-001*. Seagen Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02952989, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

8b1. ClinicalTrialsGOV 2019. *Biomarkers in Urothelial Cancer Patients Treated With Pembrolizumab*: *NCT03263039*. Studiennummer des Sponsors: *NL61719.056.17*. Erasmus Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03263039, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

9b1. ClinicalTrialsGOV 2019. *Low-dose Interleukin-2 and Pembrolizumab in Melanoma and Renal Cell Cancer*: *NCT03111901*. Studiennummer des Sponsors: *18537*. William Grosh, MD (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03111901, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

10b1. ClinicalTrialsGOV 2019. *Neoadjuvant Pembrolizumab for Muscle-invasive Urothelial Bladder Carcinoma*: *NCT02736266 / 2015-002055-10*. Studiennummer des Sponsors: *PURE-01*. Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02736266, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

11b1. ClinicalTrialsGOV 2019. *Study Evaluating Neoadjuvant Pembrolizumab Monotherapy in Patients With Muscle-Invasive Bladder Cancer to Explore in Vivo the Mechanisms of Action of Pembrolizumab*: *NCT03212651 / 2016-002537-29*. Studiennummer des Sponsors: *2016/2432*. Gustave Roussy, Cancer Campus, Grand Paris (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03212651, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

12b1. ClinicalTrialsGOV 2019. *Vaccine Therapy and Pembrolizumab in Treating Patients With Solid Tumors That Have Failed Prior Therapy*: *NCT02432963*. Studiennummer des Sponsors: *15002 NCI-2015-00653.* City of Hope Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02432963, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

13b1. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Dose Finding Study To Evaluate Safety, Drug Interaction, Tumor Markers Of Axitinib In Combination With MK-3475 In Adult Patients With Previously Untreated Advanced Renal Cell Cancer*: *NCT02133742*. Studiennummer des Sponsors: *A4061079 KN-035.* Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02133742, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A5.

14b1. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Phase II Randomized Trial of Immunotherapy Plus Radiotherapy in Metastatic Genitourinary Cancers*: *NCT03115801*. Studiennummer des Sponsors: *1606017369.* Weill Medical College of Cornell University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03115801, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

15b1. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Proof of Principle Study of Pembrolizumab With SBRT in TKI mRCC Patients*: *NCT02599779*. Studiennummer des Sponsors: *OZM-065.* Sunnybrook Health Sciences Centre (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02599779, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

16b1. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Study Evaluating the Effect of Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Renal Cell Cancer (MK-3475-031)*: *NCT02212730 / 2014-002526-12*. Studiennummer des Sponsors: *3475-031 MK-3475-031 KEYNOTE-031.* Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02212730, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A5.

17b1. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Study of B-701 in Combination With Pembrolizumab in Treatment of Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cell Carcinoma*: *NCT03123055 / 2017-001292-23*. Studiennummer des Sponsors: *B-701-U22.* Rainier Therapeutics (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03123055, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

18b1. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Study of CDX-1140 (CD40) as Monotherapy or in Combination in Patients With Advanced Malignancies*: *NCT03329950*. Studiennummer des Sponsors: *CDX1140-01 Keynote-A23.* Celldex Therapeutics (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03329950, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

19b1. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Study of DSP-7888 Dosing Emulsion in Combination With Immune Checkpoint Inhibitors in Adult Patients With Advanced Solid Tumors*: *NCT03311334*. Studiennummer des Sponsors: *BBI-DSP7888-102CI.* Sumitomo Dainippon Pharma Oncology, Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03311334, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

20b1. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Study of EDP1503 in Patients With Colorectal Cancer, Breast Cancer, and Checkpoint Inhibitor Relapsed Tumors*: *NCT03775850*. Studiennummer des Sponsors: *EDP1503-101 KEYNOTE-939.* Evelo Biosciences, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03775850, abgerufen am:

01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.
21b1. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Study of Several Radiation Doses for Patients With Progression on Immunotherapy/Checkpoint Inhibitors*: *NCT03693014*. Studiennummer des Sponsors: *18-359*. Memorial Sloan Kettering Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03693014, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.
22b1. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Study of the Effects of ALKS 4230 on Subjects With Solid Tumors*: *NCT02799095*. Studiennummer des Sponsors: *ALK4230-A101*. Alkermes, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02799095, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.
23b1. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Study of TRK-950 in Combinations With Anti-Cancer Treatment Regimens in Patients With Advanced Solid Tumors*: *NCT03872947*. Studiennummer des Sponsors: *950P1V02*. Toray Industries, Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03872947, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.
24b1. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Study of XmAb(r)22841 Monotherapy & in Combination w/ Pembrolizumab in Subjects w/ Selected Advanced Solid Tumors*: *NCT03849469*. Studiennummer des Sponsors: *XmAb22841-01 DUET-4*. Xencor, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03849469, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.
25b1. ClinicalTrialsGOV 2020. *Aldesleukin and Pembrolizumab in Treating Patients With Advanced or Metastatic Kidney Cancer*: *NCT03260504*. Studiennummer des Sponsors: *9611 NCI-2017-01416 RG1717068 P30CA015704*. University of Washington (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03260504, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.
26b1. ClinicalTrialsGOV 2020. *AN0025 and Pembrolizumab Combination in Advanced Solid Tumors*: *NCT04432857 / 2019-003960-37*. Studiennummer des Sponsors: *AN0025S0103 Keynote 879*. Adlai Nortye Biopharma Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04432857, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.
27b1. ClinicalTrialsGOV 2020. *Anti-PD-1 mAb Plus Metabolic Modulator in Solid Tumor Malignancies*: *NCT04114136*. Studiennummer des Sponsors: *HCC 18-190*. Dan Zandberg (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04114136, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.
28b1. ClinicalTrialsGOV 2020. *Arginase Inhibitor INCB001158 as a Single Agent and in Combination With Immune Checkpoint Therapy in Patients With Advanced/Metastatic Solid Tumors*: *NCT02903914*. Studiennummer des Sponsors: *INCB 01158-101 Mk3475 Keynote 741*. Incyte Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02903914, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.
29b1. ClinicalTrialsGOV 2020. *Axitinib Therapy Management Study*: *NCT04555603*. Studiennummer des Sponsors: *A4061096*. Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04555603, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A5.

30b1. ClinicalTrialsGOV 2020. *Breathomics as Predictive Biomarker for Checkpoint Inhibitor Response*: *NCT04146064*. Studiennummer des Sponsors: *IO-Breathomics 19-5936.* University Health Network, Toronto (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04146064, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A5.
31b1. ClinicalTrialsGOV 2020. *CHEckpoint Inhibition in Combination With an Immunoboost of External Beam Radiotherapy in Solid Tumors*: *NCT03511391*. Studiennummer des Sponsors: *EC2017/1678.* University Hospital, Ghent (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03511391, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.
32b1. ClinicalTrialsGOV 2020. *CVA21 and Pembrolizumab in NSCLC & Bladder Cancer (VLA-009 STORM/ KEYNOTE-200)*: *NCT02043665 / 2012-005256-42*. Studiennummer des Sponsors: *3475-200 VLA 009/ KEYNOTE-200.* Viralytics (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02043665, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.
33b1. ClinicalTrialsGOV 2020. *Development and Analysis of a Stool Bank for Cancer Patients*: *NCT04291755*. Studiennummer des Sponsors: *PB-002.* Persephone Biosciences (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04291755, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.
34b1. ClinicalTrialsGOV 2020. *Evaluation of the Length of Treatment With PD-1/PD-L1 Inhibitors in Patients With Advanced Solid Tumors*: *NCT04157985*. Studiennummer des Sponsors: *19-135.* Antoinette J Wozniak (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04157985, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.
35b1. ClinicalTrialsGOV 2020. *FT500 as Monotherapy and in Combination With Immune Checkpoint Inhibitors in Subjects With Advanced Solid Tumors*: *NCT03841110*. Studiennummer des Sponsors: *FT500-101.* Fate Therapeutics (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03841110, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.
36b1. ClinicalTrialsGOV 2020. *GB1275 Monotherapy and in Combination With an Anti-PD1 Antibody in Patients With Specified Advanced Solid Tumors or in Combination With Standard of Care in Patients With Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma*: *NCT04060342*. Studiennummer des Sponsors: *GB1275-1101 (KEYNOTE-A36).* GB006, Inc., a wholly owned subsidiary of Gossamer Bio, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04060342, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.
37b1. ClinicalTrialsGOV 2020. *Immune Related-adverse Events in Patients Receiving Immune Checkpoint Inhibitors*: *NCT04268368*. Studiennummer des Sponsors: *ICI-DISCOVER.* Università Politecnica delle Marche (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04268368, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A5.
38b1. ClinicalTrialsGOV 2020. *INCAGN01876 in Combination With Immune Therapies in Subjects With Advanced or Metastatic Malignancies*: *NCT03277352*. Studiennummer des Sponsors: *INCAGN 1876-202.* Incyte Biosciences International Sàrl (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03277352, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

39b1. ClinicalTrialsGOV 2020. *Individualized Treatment Strategy for Patients With Metastatic Non-clear Cell Renal Cell Carcinoma*: *NCT04644432 / 2019-001316-38*. Studiennummer des Sponsors: *UR1909 PACTIUS GCP*. Herlev and Gentofte Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04644432, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A5.

40b1. ClinicalTrialsGOV 2020. *Lenvatinib and Pembrolizumab Before Surgery for the Treatment of Locally Advanced Non-Metastatic Kidney Cancer*: *NCT04393350*. Studiennummer des Sponsors: *STUDY00000009 NCI-2020-01064 Winship4955-20 P30CA138292*. Emory University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04393350, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

41b1. ClinicalTrialsGOV 2020. *Lenvatinib (LEN) in Combination With Pembrolizumab (KEYtruda) in Subjects With Locally Advanced or Metastatic Non-clear Cell Renal Cell Carcinoma (The LENKYN Trial)*: *NCT04267120*. Studiennummer des Sponsors: *202003148*. Washington University School of Medicine (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04267120, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

42b1. ClinicalTrialsGOV 2020. *Lenvatinib/Everolimus or Lenvatinib/Pembrolizumab Versus Sunitinib Alone as Treatment of Advanced Renal Cell Carcinoma*: *NCT02811861*. Studiennummer des Sponsors: *E7080-G000-307 KEYNOTE-581*. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02811861, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

43b1. ClinicalTrialsGOV 2020. *Microbiome Immunotherapy Toxicity and Response Evaluation*: *NCT04107168*. Studiennummer des Sponsors: *MITRE C7535/A27717*. CCTU- Cancer Theme (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04107168, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A5.

44b1. ClinicalTrialsGOV 2020. *MK-3475/BCG in High Risk Superficial Bladder Cancer*: *NCT02324582*. Studiennummer des Sponsors: *AL-SIUSOM-14-006*. Southern Illinois University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02324582, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

45b1. ClinicalTrialsGOV 2020. *Pembrolizumab and BCG Solution in Treating Patients With Recurrent Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer*: *NCT02808143*. Studiennummer des Sponsors: *NU 15U06 STU00202754 P30CA060553 NCI-2016-00664*. Northwestern University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02808143, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

46b1. ClinicalTrialsGOV 2020. *Pembrolizumab and Combination Chemotherapy Before Surgery for the Treatment of Muscle-Invasive Bladder Cancer*: *NCT04383743*. Studiennummer des Sponsors: *RG1006206 NCI-2019-08028 10439 P30CA015704*. University of Washington (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04383743, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

47b1. ClinicalTrialsGOV 2020. *Pembrolizumab and Docetaxel or Gemcitabine Hydrochloride in Treating Patients Urothelial Cancer*: *NCT02437370*. Studiennummer

des Sponsors: *723260 UCDCC#252 51521 NCI-2015-00426.* University of California, Davis (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02437370, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

48b1. ClinicalTrialsGOV 2020. *Pembrolizumab (Anti-PD-1) and AMG386 (Angiopoietin-2 (Ang-2) in Patients With Advanced Solid Tumor*: *NCT03239145*. Studiennummer des Sponsors: *17-217.* Dana-Farber Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03239145, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

49b1. ClinicalTrialsGOV 2020. *Pembrolizumab Combined With Itacitinib (INCB039110) and/or Pembrolizumab Combined With INCB050465 in Advanced Solid Tumors*: *NCT02646748*. Studiennummer des Sponsors: *39110-107*. Incyte Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02646748, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

50b1. ClinicalTrialsGOV 2020. *Pembrolizumab in Intermediate Risk Recurrent Non-muscle Invasive Bladder Cancer (NMIBC)*: *NCT03167151 / 2016-002267-33*. Studiennummer des Sponsors: *OCTO-079.* University of Oxford (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03167151, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

51b1. ClinicalTrialsGOV 2020. *Pembrolizumab in Muscle Invasive/Metastatic Bladder Cancer*: *NCT02560636*. Studiennummer des Sponsors: *CCR 4255.* Royal Marsden NHS Foundation Trust (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02560636, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

52b1. ClinicalTrialsGOV 2020. *Pembrolizumab in Treating Patients With Bladder Cancer Undergoing Radical Cystectomy*: *NCT03319745*. Studiennummer des Sponsors: *2017-0057 NCI-2018-01032 P30CA016672.* M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03319745, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

53b1. ClinicalTrialsGOV 2020. *Pembrolizumab (MK-3475) as First-line Therapy for High Risk T1 Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer*: *NCT03504163*. Studiennummer des Sponsors: *17-602.* Memorial Sloan Kettering Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03504163, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

54b1. ClinicalTrialsGOV 2020. *Pembrolizumab (MK-3475) Plus Epacadostat vs Standard of Care in mRCC (KEYNOTE-679/ECHO-302)*: *NCT03260894 / 2017-002259-26*. Studiennummer des Sponsors: *KEYNOTE-679/ECHO-302.* Incyte Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03260894, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

55b1. ClinicalTrialsGOV 2020. *Pembrolizumab With Combination Chemotherapy in Treating Participants With Locally Advanced or Metastatic Small Cell/Neuroendocrine Cancers of Urothelium or Prostate*: *NCT03582475*. Studiennummer des Sponsors: *18-000435 NCI-2018-01120.* Jonsson Comprehensive Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03582475, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

56b1. ClinicalTrialsGOV 2020. *Pembrolizumab With or Without Axitinib for Treatment of Locally Advanced or Metastatic Clear Cell Kidney Cancer in Patients Undergoing Surgery*: *NCT04370509*. Studiennummer des Sponsors: *197017 NCI-2020-02128.* University of California, San Francisco (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04370509, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A3.

57b1. ClinicalTrialsGOV 2020. *Phase 1b Trial of Lenvatinib Plus Pembrolizumab in Subjects With Selected Solid Tumors*: *NCT03006887*. Studiennummer des Sponsors: *E7080-J081-115 KEYNOTE 523.* Eisai Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03006887, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

58b1. ClinicalTrialsGOV 2020. *Phase 2 Study of Pembrolizumab in Combination With Gemcitabine and Cisplatin as Neoadjuvant Therapy*: *NCT02690558*. Studiennummer des Sponsors: *LCCC 1520.* UNC Lineberger Comprehensive Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02690558, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

59b1. ClinicalTrialsGOV 2020. *Phase I/Ib Study of Pembrolizumab With Vorinostat for Patients With Advanced Renal or Urothelial Cell Carcinoma*: *NCT02619253*. Studiennummer des Sponsors: *IUSCC-0551.* Nabil Adra (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02619253, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

60b1. ClinicalTrialsGOV 2020. *Phase Ib and Phase II Studies of MK-3475 in Combination + for Renal Cell Carcinoma*: *NCT02348008*. Studiennummer des Sponsors: *BTCRC GU14-003.* Arkadiusz Z. Dudek, MD (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02348008, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A5.

61b1. ClinicalTrialsGOV 2020. *Phase Ib of L-NMMA and Pembrolizumab*: *NCT03236935*. Studiennummer des Sponsors: *Pro00017492.* Jorge G. Darcourt (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03236935, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A5.

62b1. ClinicalTrialsGOV 2020. *QUILT-3.055: A Study of Combination Immunotherapies in Patients Who Have Previously Received Treatment With Immune Checkpoint Inhibitors*: *NCT03228667*. Studiennummer des Sponsors: *CA-ALT-803-02-17.* Altor BioScience (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03228667, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

63b1. ClinicalTrialsGOV 2020. *Radiation Therapy and MK-3475 for Patients With Recurrent/Metastatic Head and Neck Cancer, Renal Cell Cancer, Melanoma, and Lung Cancer*: *NCT02318771*. Studiennummer des Sponsors: *14P.524 2014-085.* Sidney Kimmel Cancer Center at Thomas Jefferson University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02318771, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

64b1. ClinicalTrialsGOV 2020. *Risk Factors of Immune-ChEckpoint Inhibitors MEdiated Liver, Gastrointestinal, Endocrine and Skin Toxicity*: *NCT04631731*. Studiennummer des Sponsors: *2020/PID02542.* Western Sydney Local Health District (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04631731, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

65b1. ClinicalTrialsGOV 2020. *Safety and Efficacy of p53 Gene Therapy Combined With Immune Checkpoint Inhibitors in Solid Tumors*: *NCT03544723*. Studiennummer des Sponsors: *Ad-p53-002.* MultiVir, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03544723, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.
66b1. ClinicalTrialsGOV 2020. *Safety and Efficacy Study of Pazopanib and MK 3475 in Advanced Renal Cell Carcinoma (RCC; KEYNOTE-018)*: *NCT02014636*. Studiennummer des Sponsors: *200249 KEYNOTE-018 PZP034A2101.* Novartis Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02014636, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.
67b1. ClinicalTrialsGOV 2020. *Safety and Efficacy Study of Pembrolizumab (MK-3475) as Monotherapy in the Adjuvant Treatment of Renal Cell Carcinoma Post Nephrectomy (MK-3475-564/KEYNOTE-564)*: *NCT03142334 / 2016-004351-75*. Studiennummer des Sponsors: *3475-564 173704 MK-3475-564 KEYNOTE-564.* Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03142334, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.
68b1. ClinicalTrialsGOV 2020. *Safety, Tolerability, Immunogenicity, and Antitumor Activity of GEN-009 Adjuvanted Vaccine*: *NCT03633110*. Studiennummer des Sponsors: *GEN-009-101*. Genocea Biosciences, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03633110, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.
69b1. ClinicalTrialsGOV 2020. *Stereotactic Radiotherapy and Anti-PD1 Antibody (Pembrolizumab) for Oligometastatic Renal Tumours*: *NCT02855203*. Studiennummer des Sponsors: *15/143.* Peter MacCallum Cancer Centre, Australia (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02855203, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.
70b1. ClinicalTrialsGOV 2020. *Study of CG0070 Given in Combination With Pembrolizumab, in Non-Muscle Invasive Bladder Cancer, Unresponsive to Bacillus Calmette-Guerin*: *NCT04387461*. Studiennummer des Sponsors: *CG2003C Mk3475 Keynote 935.* CG Oncology, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04387461, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.
71b1. ClinicalTrialsGOV 2020. *Study of Pembrolizumab and Cabozantinib in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma*: *NCT03149822*. Studiennummer des Sponsors: *16-2300.cc.* University of Colorado, Denver (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03149822, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.
72b1. ClinicalTrialsGOV 2020. *Study of SO-C101 and SO-C101 in Combination With Pembro in Adult Patients With Advanced/Metastatic Solid Tumors*: *NCT04234113.* Studiennummer des Sponsors: *SC103.* Sotio a.s. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04234113, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.
73b1. ClinicalTrialsGOV 2020. *The CAPER Trial: A Phase Ib Clinical Trial of Cyclophosphamide And PEmbrolizumab in Metastatic Renal Cell Carcinoma*: *NCT04262427 / 2018-004314-17*. Studiennummer des Sponsors: *CFTSp148.* The Christie NHS Foundation Trust (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04262427, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

74b1. ClinicalTrialsGOV 2020. *Trans-Artery/Intra-Tumor Infusion of Checkpoint Inhibitors for Immunotherapy of Advanced Solid Tumors*: *NCT03755739*. Studiennummer des Sponsors: *Local Checkpoint Inhibitors.* Second Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03755739, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

75b1. ClinicalTrialsGOV 2020. *Trigriluzole With Nivolumab and Pembrolizumab in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Solid Malignancies or Lymphoma*: *NCT03229278*. Studiennummer des Sponsors: *051707 NCI-2017-01155 Pro20170000453 P30CA072720.* Rutgers, The State University of New Jersey (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03229278, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

76b1. ClinicalTrialsGOV 2020. *UCDCC#272: IL-2, Radiotherapy, and Pembrolizumab in Patients Refractory to Checkpoint Blockade*: *NCT03474497*. Studiennummer des Sponsors: *1166212.* Megan Daly, MD (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03474497, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

77b1. ClinicalTrialsGOV 2021. *A Phase 1 Study of Pegilodecakin (LY3500518) in Participants With Advanced Solid Tumors*: *NCT02009449*. Studiennummer des Sponsors: *17159 J1L-AM-JZGA AM0010-001.* Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02009449, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

78b1. ClinicalTrialsGOV 2021. *A Study of Enfortumab Vedotin Alone or With Other Therapies for Treatment of Urothelial Cancer*: *NCT03288545*. Studiennummer des Sponsors: *SGN22E-002 MK-3475-869 KEYNOTE KN-869.* Astellas Pharma Global Development, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03288545, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

79b1. ClinicalTrialsGOV 2021. *A Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Belzutifan (MK-6482) and Lenvatinib (MK-7902), or Pembrolizumab/Quavonlimab (MK-1308A) in Combination With Lenvatinib, Versus Pembrolizumab and Lenvatinib, for Treatment of Advanced Clear Cell Renal Cell Carcinoma (MK-6482-012)*: *NCT04736706 / 2020-002216-52*. Studiennummer des Sponsors: *6482-012 MK-6482-012.* Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04736706, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

80b1. ClinicalTrialsGOV 2021. *A Study of the CD73 Inhibitor LY3475070 Alone or in Combination With Pembrolizumab in Participants With Advanced Cancer*: *NCT04148937 / 2019-003270-64*. Studiennummer des Sponsors: *17504 J2I-MC-JZMA Keynote A57.* Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04148937, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

81b1. ClinicalTrialsGOV 2021. *A Study to Evaluate Ibrutinib Combination Therapy in Patients With Selected Gastrointestinal and Genitourinary Tumors*: *NCT02599324*. Studiennummer des Sponsors: *PCYC-1128-CA.* Pharmacyclics LLC. (Hrsg.). Verfügbar

unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02599324, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

82b1. ClinicalTrialsGOV 2021. *A Web-mediated Follow-up With the Web-application KidneyPRO Versus Standard Follow-up for Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma Treated With Axitinib/Pembrolizumab in First Line*: *NCT04764487*. Studiennummer des Sponsors: *WP-2019-03 2020-A01103-36.* Weprom (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04764487, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A3.

83b1. ClinicalTrialsGOV 2021. *Cabozantinib as Subsequent Therapy to an Immune Checkpoint Based Therapy in Renal Cell Carcinoma*: *NCT04714697*. Studiennummer des Sponsors: *AT ASIA.* Asan Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04714697, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

84b1. ClinicalTrialsGOV 2021. *Comparing the Outcome of Immunotherapy-Based Drug Combination Therapy With or Without Surgery to Remove the Kidney in Metastatic Kidney Cancer, the PROBE Trial*: *NCT04510597*. Studiennummer des Sponsors: *S1931 NCI-2020-04442.* Southwest Oncology Group (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04510597, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A3.

85b1. ClinicalTrialsGOV 2021. *CPI-006 Alone and in Combination With Ciforadenant and With Pembrolizumab for Patients With Advanced Cancers*: *NCT03454451*. Studiennummer des Sponsors: *CPI-006-001.* Corvus Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03454451, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

86b1. ClinicalTrialsGOV 2021. *Denosumab and Pembrolizumab in Clear Cell Renal Carcinoma*: *NCT03280667*. Studiennummer des Sponsors: *ANZUP1601 20149171 53963.* Australian and New Zealand Urogenital and Prostate Cancer Trials Group (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03280667, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

87b1. ClinicalTrialsGOV 2021. *Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Bacillus Calmette-Guerin (BCG) in High-Risk Non-Muscle Invasive Bladder Cancer (HR NMIBC) (MK-3475-676/KEYNOTE-676)*: *NCT03711032 / 2018-001967-22*. Studiennummer des Sponsors: *3475-676 MK-3475-676 194713.* Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03711032, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

88b1. ClinicalTrialsGOV 2021. *Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Chemoradiotherapy (CRT) Versus CRT Alone in Muscle-invasive Bladder Cancer (MIBC) (MK-3475-992/KEYNOTE-992)*: *NCT04241185 / 2019-004023-20*. Studiennummer des Sponsors: *3475-992 MK-3475-992 205383.* Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04241185, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

89b1. ClinicalTrialsGOV 2021. *Image Guided Hypofractionated Radiation Therapy, Nelfinavir Mesylate, Pembrolizumab, Nivolumab and Atezolizumab in Treating Patients With Advanced Melanoma, Lung, or Kidney Cancer*: *NCT03050060*. Studiennummer des

Sponsors: *9712 NCI-2016-01816 P30CA015704 RG3117000.* University of Washington (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03050060, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

90b1. ClinicalTrialsGOV 2021. *Interleukin-2 and Pembrolizumab for Metastatic Kidney Cancer*: *NCT02964078*. Studiennummer des Sponsors: *MCC-18536 MISP# 52587 IIT15PLK02*. H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02964078, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

91b1. ClinicalTrialsGOV 2021. *LITT and Pembrolizumab in Recurrent Brain Metastasis*: *NCT04187872*. Studiennummer des Sponsors: *IRB201902411 OCR26353.* University of Florida (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04187872, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

92b1. ClinicalTrialsGOV 2021. *Live Biotherapeutic Product MRx0518 and Pembrolizumab Combination Study in Solid Tumors*: *NCT03637803*. Studiennummer des Sponsors: *MRx0518-I-002 Keynote MK3475-823.* 4D pharma plc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03637803, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

93b1. ClinicalTrialsGOV 2021. *Neoadjuvant Pembrolizumab in Combination With Gemcitabine Therapy in Cis-eligible/Ineligible UC Subjects*: *NCT02365766*. Studiennummer des Sponsors: *HCRN GU14-188.* Christopher Hoimes, M.D. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02365766, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

94b1. ClinicalTrialsGOV 2021. *Pembrolizumab And Cryoablation In Urothelial Carcinoma*: *NCT04701918*. Studiennummer des Sponsors: *20-531.* Massachusetts General Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04701918, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

95b1. ClinicalTrialsGOV 2021. *Pembrolizumab and Ziv-aflibercept in Treating Patients With Advanced Solid Tumors*: *NCT02298959*. Studiennummer des Sponsors: *NCI-2014-01984 15-703 9676 U01CA062490 UM1CA186644 UM1CA186709.* National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02298959, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

96b1. ClinicalTrialsGOV 2021. *Pembrolizumab in Treating Patients With Rare Tumors That Cannot Be Removed by Surgery or Are Metastatic*: *NCT02721732*. Studiennummer des Sponsors: *2015-0948 NCI-2016-00545.* M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02721732, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

97b1. ClinicalTrialsGOV 2021. *Pembrolizumab (MK3475), Gemcitabine, and Concurrent Hypofractionated Radiation Therapy for Muscle-Invasive Urothelial Cancer of the Bladder*: *NCT02621151*. Studiennummer des Sponsors: *15-00220.* NYU Langone Health (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02621151, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

98b1. ClinicalTrialsGOV 2021. *Pembrolizumab Plus Lenvatinib for First-line Advanced/Metastatic Non-clear Cell Renal Cell Carcinoma (1L nccRCC) (MK-3475-B61)*: *NCT04704219 / 2020-004087-26*. Studiennummer des Sponsors: *3475-B61 MK-3475-B61*. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04704219, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

99b1. ClinicalTrialsGOV 2021. *Pembrolizumab With Chemoradiotherapy as Treatment for Muscle Invasive Bladder Cancer*: *NCT02662062*. Studiennummer des Sponsors: *ANZUP 1502.* Australian and New Zealand Urogenital and Prostate Cancer Trials Group (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02662062, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

100b1. ClinicalTrialsGOV 2021. *Pembrolizumab-Epacadostat Combination to Treat Muscle-invasive Bladder UrotheLIAl canceR: PECULIAR Study*: *NCT03832673*. Studiennummer des Sponsors: *NT*. Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03832673, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

101b1. ClinicalTrialsGOV 2021. *Perioperative Enfortumab Vedotin (EV) Plus Pembrolizumab (MK-3475) Versus Neoadjuvant Chemotherapy for Cisplatin-eligible Muscle Invasive Bladder Cancer (MIBC) (MK-3475-B15/ KEYNOTE-B15 / EV-304)*: *NCT04700124 / 2020-003106-31*. Studiennummer des Sponsors: *3475-B15 MK-3475-B15 KEYNOTE-B15 EV-304.* Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04700124, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

102b1. ClinicalTrialsGOV 2021. *Perioperative Pembrolizumab (MK-3475) Plus Cystectomy or Perioperative Pembrolizumab Plus Enfortumab Vedotin Plus Cystectomy Versus Cystectomy Alone in Cisplatin-ineligible Participants With Muscle-invasive Bladder Cancer (MK-3475-905/KEYNOTE-905/EV-303)*: *NCT03924895 / 2018-003809-26*. Studiennummer des Sponsors: *3475-905 MK-3475-905 KEYNOTE-905 EV-303.* Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03924895, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

103b1. ClinicalTrialsGOV 2021. *Perioperative Pembrolizumab (MK-3475) Plus Neoadjuvant Chemotherapy Versus Perioperative Placebo Plus Neoadjuvant Chemotherapy for Cisplatin-eligible Muscle-invasive Bladder Cancer (MIBC) (MK-3475-866/KEYNOTE-866)*: *NCT03924856 / 2018-003808-39*. Studiennummer des Sponsors: *3475-866 MK-3475-866 KEYNOTE-866 194870.* Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03924856, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

104b1. ClinicalTrialsGOV 2021. *Safety and Tolerability of Pembrolizumab (MK-3475) + Pegylated Interferon Alfa-2b and Pembrolizumab+ Ipilimumab in Participants With Advanced Melanoma or Renal Cell Carcinoma (MK-3475-029/KEYNOTE-29)*: *NCT02089685 / 2013-004072-36*. Studiennummer des Sponsors: *3475-029.* Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02089685, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

105b1. ClinicalTrialsGOV 2021. *Safety, PK and Efficacy of ONC-392 in Monotherapy and in Combination of Anti-PD-1 in Advanced Solid Tumors and NSCLC*: *NCT04140526*. Studiennummer des Sponsors: *ONC-392-001 R44CA250824-01*. OncoC4, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04140526, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

106b1. ClinicalTrialsGOV 2021. *Selinexor With Multiple Standard Chemotherapy or Immunotherapy Regimens in Treating Patients With Advanced Malignancies*: *NCT02419495*. Studiennummer des Sponsors: *2014-0640 NCI-2015-00693*. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02419495, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

107b1. ClinicalTrialsGOV 2021. *Study of ADCT-301 in Patients With Selected Advanced Solid Tumors*: *NCT03621982 / 2019-003132-23*. Studiennummer des Sponsors: *ADCT-301-103*. ADC Therapeutics S.A. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03621982, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

108b1. ClinicalTrialsGOV 2021. *Study of INBRX-106 and INBRX-106 in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors (Hexavalent OX40 Agonist)*: *NCT04198766*. Studiennummer des Sponsors: *Ph 1 INBRX-106 MK3475 KEYNOTE A99*. Inhibrx, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04198766, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

109b1. ClinicalTrialsGOV 2021. *Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With High Risk Non-muscle Invasive Bladder Cancer (MK-3475-057/KEYNOTE-057)*: *NCT02625961 / 2014-004026-17*. Studiennummer des Sponsors: *3475-057 163236*. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02625961, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

110b1. ClinicalTrialsGOV 2021. *Study of Pembrolizumab (MK-3475) Monotherapy in Locally Advanced/Metastatic Renal Cell Carcinoma (MK-3475-427/KEYNOTE-427)*: *NCT02853344 / 2016-000589-47*. Studiennummer des Sponsors: *3475-427 MK-3475-427*. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02853344, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A5.

111b1. ClinicalTrialsGOV 2021. *Study to Explore the Safety, Tolerability and Efficacy of MK-3475 in Combination With INCB024360 in Participants With Selected Cancers*: *NCT02178722*. Studiennummer des Sponsors: *INCB 24360-202/ ECHO-202*. Incyte Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02178722, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

112b1. ClinicalTrialsGOV 2021. *Substudy 03A: A Study of Immune and Targeted Combination Therapies in Participants With First Line (1L) Renal Cell Carcinoma (MK-3475-03A)*: *NCT04626479 / 2019-003609-84*. Studiennummer des Sponsors: *3475-03A MK-3475-03A*. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04626479, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

113b1. ClinicalTrialsGOV 2021. *Substudy 03B: A Study of Immune and Targeted Combination Therapies in Participants With Second Line Plus (2L+) Renal Cell Carcinoma (MK-3475-03B)*: *NCT04626518 / 2019-003610-13*. Studiennummer des Sponsors: *3475-03B MK-3475-03B.* Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04626518, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

114b1. ClinicalTrialsGOV 2021. *Tazemetostat and Pembrolizumab in Treating Patients With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma*: *NCT03854474*. Studiennummer des Sponsors: *NCI-2019-01035 ETCTN 10183 10183 P30CA060553.* National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03854474, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

115b1. ClinicalTrialsGOV 2021. *Testing MK-3475 (Pembrolizumab) After Surgery for Localized Muscle-Invasive Bladder Cancer and Locally Advanced Urothelial Cancer*: *NCT03244384*. Studiennummer des Sponsors: *NCI-2017-01425 A031501 U10CA180821*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03244384, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

116b1. ClinicalTrialsGOV 2021. *Testing the Addition of an Anti-cancer Drug, Pembrolizumab, to the Usual Intravesical Chemotherapy Treatment (Gemcitabine) for the Treatment of BCG-Unresponsive Non-muscle Invasive Bladder Cancer*: *NCT04164082*. Studiennummer des Sponsors: *NCI-2019-07573 A031803 U10CA180821*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04164082, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

117b1. ClinicalTrialsGOV 2021. *Testing the PD-1 Inhibitor Pembrolizumab as Maintenance Therapy After Initial Chemotherapy in Metastatic Bladder Cancer*: *NCT02500121*. Studiennummer des Sponsors: *HCRN GU14-182.* Matthew Galsky (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02500121, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

118b1. ClinicalTrialsGOV 2021. *To Examine the Effects of Axitinib Dose Reduction and Interruption for Adverse Event Management Among Patients Receiving Axitinib in for the Treatment of Advanced Renal Cell Carcinoma*: *NCT04682587*. Studiennummer des Sponsors: *A4061097.* Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04682587, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A5.

119b1. ClinicalTrialsGOV 2021. *Window of Opportunity Study of Pembrolizumab Alone and in Combinations in Bladder Cancer*: *NCT03978624*. Studiennummer des Sponsors: *LCCC1827.* UNC Lineberger Comprehensive Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03978624, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

120b1. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase II Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) in Subjects with Advanced/Unresectable or Metastatic Urothelial Cancer*: *2014-002206-20*. Studiennummer des Sponsors: *MK-3475-052.* Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002206-20, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

121b1. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase II Single-arm, Open-label Monotherapy Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) in Locally Advanced/Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC) (KEYNOTE-427)*: *2016-000589-47*. Studiennummer des Sponsors: *3475-427*. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000589-47, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A5.

122b1. WHO ICTRP 2017. *Phase 1b/2 Trial of Drugs Lenvatinib and Pembrolizumab in Solid Tumors*: *2017-000300-26*. Eisai Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000300-26-ES, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

123b1. WHO ICTRP 2019. *A continuation study of atezolizumab in different tumor types*: *2018-003352-20*. F. Hoffmann-La Roche Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003352-20-FR, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

124b1. WHO ICTRP 2019. *Follow-up survey of nivolumab, pembrolizumab and ipilimumab in Sapporo City General Hospital*. Studiennummer des Sponsors: *JPRN-UMIN000034302*. Sapporo City General Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000034302, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A5.

125b1. WHO ICTRP 2019. *Lenvatinib/Everolimus or Lenvatinib/Pembrolizumab Versus Sunitinib Alone as Treatment of Advanced Renal Cell Carcinoma*. Studiennummer des Sponsors: *JPRN-JapicCTI-173807*. Eisai Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-173807, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

126b1. WHO ICTRP 2019. *Pembrolizumab in advanced renal cell carcinoma*: *2016-000589-47*. Studiennummer des Sponsors: *3475-427*. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000589-47-DE, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A5.

127b1. WHO ICTRP 2020. *A clinical trial to test whether cyclophosphamide (a type of chemotherapy drug) and pembrolizumab (a drug therapy that stimulates the immune system) together have an effect of cancer of the kidney that has spread to other areas of the body*: *2018-004314-17*. The Christie NHS Foundation Trust (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004314-17-GB, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A5.

128b1. WHO ICTRP 2020. *A Dose Finding Study To Evaluate Safety, Drug Interaction, Tumor Markers Of Axitinib In Combination With MK-3475 In Adult Patients With Previously Untreated Advanced Renal Cell Cancer*: *NCT02133742*. Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02133742, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A5.

129b1. WHO ICTRP 2020. *A Phase II Randomized Trial of Immunotherapy Plus Radiotherapy in Metastatic Genitourinary Cancers*: *NCT03115801*. Weill Medical College of Cornell University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03115801, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

130b1. WHO ICTRP 2020. *A phase III study trying to find out whether proactive coaching will make patients feel better who take sunitinib, a combination of pembrolizumab + axitinib or avelumab + axitinibfor their kidney cancer which is either advanced, or has already spread*: *2016-000399-28*. AIO-Studien-gGmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000399-28-DE, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A5.

131b1. WHO ICTRP 2020. *A Proof of Principle Study of Pembrolizumab With SBRT in TKI mRCC Patients*: *NCT02599779*. Sunnybrook Health Sciences Centre (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02599779, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

132b1. WHO ICTRP 2020. *A Safety Study of SGN-2FF for Patients With Advanced Solid Tumors*: *NCT02952989*. Seagen Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02952989, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

133b1. WHO ICTRP 2020. *A Study Evaluating the Effect of Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Renal Cell Cancer (MK-3475-031)*: *NCT02212730*. Studiennummer des Sponsors: *MK-3475-031*. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02212730, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A5.

134b1. WHO ICTRP 2020. *A Study of CDX-1140 (CD40) as Monotherapy or in Combination in Patients With Advanced Malignancies*: *NCT03329950*. Celldex Therapeutics (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03329950, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

135b1. WHO ICTRP 2020. *A Study of DSP-7888 Dosing Emulsion in Combination With Immune Checkpoint Inhibitors in Adult Patients With Advanced Solid Tumors*: *NCT03311334*. Sumitomo Dainippon Pharma Oncology, Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03311334, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

136b1. WHO ICTRP 2020. *A Study of EDP1503 in Patients With Colorectal Cancer, Breast Cancer, and Checkpoint Inhibitor Relapsed Tumors*: *NCT03775850*. Evelo Biosciences, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03775850, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

137b1. WHO ICTRP 2020. *A Study of TRK-950 in Combinations With Anti-Cancer Treatment Regimens in Patients With Advanced Solid Tumors*: *NCT03872947*. Toray Industries, Inc

(Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03872947, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

138b1. WHO ICTRP 2020. *A Study of XmAb(r)22841 Monotherapy & in Combination w/ Pembrolizumab in Subjects w/ Selected Advanced Solid Tumors*: *NCT03849469*. Xencor, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03849469, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

139b1. WHO ICTRP 2020. *A Study to Evaluate Ibrutinib Combination Therapy in Patients With Selected Gastrointestinal and Genitourinary Tumors*: *NCT02599324*. Pharmacyclics LLC. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02599324, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

140b1. WHO ICTRP 2020. *A study to investigate the use of pazopanib and MK-3475 together to treat kidney cancer*: *2013-003785-14*. Novartis Pharma Services AG (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003785-14-GB, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

141b1. WHO ICTRP 2020. *Aldesleukin and Pembrolizumab in Treating Patients With Advanced or Metastatic Kidney Cancer*: *NCT03260504*. University of Washington (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03260504, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

142b1. WHO ICTRP 2020. *Anti-PD-1 mAb Plus Metabolic Modulator in Solid Tumor Malignancies*: *NCT04114136*. Dan Zandberg (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04114136, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

143b1. WHO ICTRP 2020. *Arginase Inhibitor INCB001158 as a Single Agent and in Combination With Immune Checkpoint Therapy in Patients With Advanced/Metastatic Solid Tumors*: *NCT02903914*. Incyte Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02903914, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

144b1. WHO ICTRP 2020. *Axitinib Therapy Management Study*: *NCT04555603*. Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04555603, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A5.

145b1. WHO ICTRP 2020. *CHEckpoint Inhibition in Combination With an Immunoboost of External Beam Radiotherapy in Solid Tumors*: *NCT03511391*. University Hospital, Ghent (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03511391, abgerufen am:

01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.
146b1. WHO ICTRP 2020. *Denosumab and Pembrolizumab in Clear Cell Renal Carcinoma*. Studiennummer des Sponsors: *ACTRN12618000132246.* Australian and New Zealand Urogenital and Prostate Cancer Trials Group (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12618000132246, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.
147b1. WHO ICTRP 2020. *FT500 as Monotherapy and in Combination With Immune Checkpoint Inhibitors in Subjects With Advanced Solid Tumors*: *NCT03841110*. Fate Therapeutics (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03841110, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.
148b1. WHO ICTRP 2020. *GB1275 Monotherapy and in Combination With an Anti-PD1 Antibody in Patients With Specified Advanced Solid Tumors or in Combination With Standard of Care in Patients With Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma*: *NCT04060342*. GB006, Inc., a wholly owned subsidiary of Gossamer Bio, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04060342, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.
149b1. WHO ICTRP 2020. *Interleukin-2 and Pembrolizumab for Metastatic Kidney Cancer*: *NCT02964078*. H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02964078, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.
150b1. WHO ICTRP 2020. *Lenvatinib and Pembrolizumab Before Surgery for the Treatment of Locally Advanced Non-Metastatic Kidney Cancer*: *NCT04393350*. Emory University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04393350, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.
151b1. WHO ICTRP 2020. *Lenvatinib (LEN) in Combination With Pembrolizumab (KEYtruda) in Subjects With Locally Advanced or Metastatic Non-clear Cell Renal Cell Carcinoma (The LENKYN Trial)*: *NCT04267120*. Washington University School of Medicine (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04267120, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.
152b1. WHO ICTRP 2020. *Lenvatinib/Everolimus or Lenvatinib/Pembrolizumab Versus Sunitinib Alone as Treatment of Advanced Renal Cell Carcinoma*: *NCT02811861*. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02811861, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.
153b1. WHO ICTRP 2020. *Low-dose Interleukin-2 and Pembrolizumab in Melanoma and Renal Cell Cancer*: *NCT03111901*. William Grosh, MD (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03111901, abgerufen am:

01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.
154b1. WHO ICTRP 2020. *MK-3475 vs. Docetaxel in Second-Line Non-Small Cell Lung Cancer*: *2012-004391-19*. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004391-19-CZ, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.
155b1. WHO ICTRP 2020. *Pembrolizumab and Olaparib in Cervical Cancer Patients*: *NCT04483544*. Baptist Health South Florida (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04483544, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.
156b1. WHO ICTRP 2020. *Pembrolizumab and Ziv-aflibercept in Treating Patients With Advanced Solid Tumors*: *NCT02298959*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02298959, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.
157b1. WHO ICTRP 2020. *Pembrolizumab (MK-3475) Plus Epacadostat vs Standard of Care in mRCC (KEYNOTE-679/ECHO-302)*: *NCT03260894*. Incyte Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03260894, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.
158b1. WHO ICTRP 2020. *Pembrolizumab With or Without Axitinib for Treatment of Locally Advanced or Metastatic Clear Cell Kidney Cancer in Patients Undergoing Surgery*: *NCT04370509*. University of California, San Francisco (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04370509, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A3.
159b1. WHO ICTRP 2020. *Ph 3 Placebo-Controlled Trial of Adjuvant MK-3475 in RCC Post Nephrectomy*: *2016-004351-75*. Studiennummer des Sponsors: *MK-3475-564.* Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004351-75-CZ, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.
160b1. WHO ICTRP 2020. *Phase 1b/2 Trial of Lenvatinib (E7080) Plus Pembrolizumab in Subjects With Selected Solid Tumors*: *NCT02501096*. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02501096, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.
161b1. WHO ICTRP 2020. *Phase I/Ib Study of Pembrolizumab With Vorinostat for Patients With Advanced Renal or Urothelial Cell Carcinoma*: *NCT02619253*. Roberto Pili (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02619253, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.
162b1. WHO ICTRP 2020. *Phase Ib and Phase II Studies of MK-3475 in Combination + for Renal Cell Carcinoma*: *NCT02348008*. Arkadiusz Z. Dudek, MD (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02348008, abgerufen am:

01.03.2021.
Ausschlussgrund: A5.
163b1. WHO ICTRP 2020. *Phase Ib of L-NMMA and Pembrolizumab*: *NCT03236935*. Jorge G. Darcourt (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03236935, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A5.
164b1. WHO ICTRP 2020. *Phase-I Trial of Pembrolizumab and Percutaneous Cryoablation Combination Followed by Nephron-Sparing Surgery or Cytoreductive Nephrectomy in Locally Advanced and Metastatic Renal Cell Carcinomas*: *NCT03189186*. University of California, Irvine (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03189186, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.
165b1. WHO ICTRP 2020. *Radiation Therapy and MK-3475 for Patients With Recurrent/Metastatic Head and Neck Cancer, Renal Cell Cancer, Melanoma, and Lung Cancer*: *NCT02318771*. Sidney Kimmel Cancer Center at Thomas Jefferson University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02318771, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.
166b1. WHO ICTRP 2020. *Safety and Efficacy Study of Pazopanib and MK 3475 in Advanced Renal Cell Carcinoma (RCC; KEYNOTE-018)*: *NCT02014636*. Novartis Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02014636, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.
167b1. WHO ICTRP 2020. *Safety, Tolerability, Immunogenicity, and Antitumor Activity of GEN-009 Adjuvanted Vaccine*: *NCT03633110*. Genocea Biosciences, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03633110, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.
168b1. WHO ICTRP 2020. *Serial Measurements of Molecular and Architectural Responses to Therapy (SMMART) PRIME Trial*: *NCT03878524*. OHSU Knight Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03878524, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.
169b1. WHO ICTRP 2020. *Stereotactic Radiotherapy and Anti-PD1 Antibody (Pembrolizumab) for Oligometastatic Renal Tumours*: *NCT02855203*. Peter MacCallum Cancer Centre, Australia (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02855203, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.
170b1. WHO ICTRP 2020. *Study of Pembrolizumab and Cabozantinib in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma*: *NCT03149822*. University of Colorado, Denver (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03149822, abgerufen am:

01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.
171b1. WHO ICTRP 2020. *Study of SO-C101 and SO-C101 in Combination With Pembro in Adult Patients With Advanced/Metastatic Solid Tumors*: *NCT04234113*. Sotio a.s. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04234113, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.
172b1. WHO ICTRP 2020. *Study to Explore the Safety, Tolerability and Efficacy of MK-3475 in Combination With INCB024360 in Participants With Selected Cancers*: *NCT02178722*. Incyte Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02178722, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.
173b1. WHO ICTRP 2020. *The CAPER Trial: A Phase Ib Clinical Trial of Cyclophosphamide And PEmbrolizumab in Metastatic Renal Cell Carcinoma*: *NCT04262427*. The Christie NHS Foundation Trust (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04262427, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.
174b1. WHO ICTRP 2020. *Trigriluzole With Nivolumab and Pembrolizumab in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Solid Malignancies or Lymphoma*: *NCT03229278*. Rutgers, The State University of New Jersey (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03229278, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.
175b1. WHO ICTRP 2020. *UCDCC#272: IL-2, Radiotherapy, and Pembrolizumab in Patients Refractory to Checkpoint Blockade*: *NCT03474497*. Megan Daly, MD (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03474497, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.
176b1. WHO ICTRP 2020. *Vaccine Therapy and Pembrolizumab in Treating Patients With Solid Tumors That Have Failed Prior Therapy*: *NCT02432963*. City of Hope Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02432963, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.
177b1. WHO ICTRP 2021. *A clinical trial on an individualized treatment strategy for patients with metastatic non-clear cell kidney cancer*: *2019-001316-38*. Department of Oncology, Herlev University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001316-38-DK, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A5.
178b1. WHO ICTRP 2021. *A Phase 1 Study of Pegilodecakin (LY3500518) in Participants With Advanced Solid Tumors*: *NCT02009449*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02009449, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

179b1. WHO ICTRP 2021. *A Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Belzutifan (MK-6482) and Lenvatinib (MK-7902), or Pembrolizumab/Quavonlimab (MK-1308A) in Combination With Lenvatinib, Versus Pembrolizumab and Lenvatinib, for Treatment of Advanced Clear Cell Renal Cell Carcinoma (MK-6482-012)*: *NCT04736706*. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04736706, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

180b1. WHO ICTRP 2021. *A trial to see the effect of cyclophosphamide and pembrolizumab on cancer in the kidney that has spread further into the body*. Studiennummer des Sponsors: *ISRCTN95900287*. Christie Hospital NHS Foundation Trust (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN95900287, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

181b1. WHO ICTRP 2021. *A Web-mediated Follow-up With the Web-application KidneyPRO Versus Standard Follow-up for Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma Treated With Axitinib/Pembrolizumab in First Line*: *NCT04764487*. Weprom (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04764487, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A3.

182b1. WHO ICTRP 2021. *Cabozantinib as subsequent therapy to an immune checkpoint inhibitor based therapy in renal cell carcinoma, phase 2, multicenter, open label, interventional study (AT ASIA)*. Studiennummer des Sponsors: *KCT0005866.* Asan Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0005866, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

183b1. WHO ICTRP 2021. *CPI-006 Alone and in Combination With Ciforadenant and With Pembrolizumab for Patients With Advanced Cancers*: *NCT03454451*. Corvus Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03454451, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

184b1. WHO ICTRP 2021. *Denosumab and Pembrolizumab in Clear Cell Renal Carcinoma*: *NCT03280667*. Australian and New Zealand Urogenital and Prostate Cancer Trials Group (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03280667, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

185b1. WHO ICTRP 2021. *Image Guided Hypofractionated Radiation Therapy, Nelfinavir Mesylate, Pembrolizumab, Nivolumab and Atezolizumab in Treating Patients With Advanced Melanoma, Lung, or Kidney Cancer*: *NCT03050060*. University of Washington (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03050060, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

186b1. WHO ICTRP 2021. *LITT and Pembrolizumab in Recurrent Brain Metastasis*: *NCT04187872*. University of Florida (Hrsg.). Verfügbar unter:

http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04187872, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

187b1. WHO ICTRP 2021. *Live Biotherapeutic Product MRx0518 and Pembrolizumab Combination Study in Solid Tumors*: *NCT03637803*. 4D pharma plc (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03637803, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

188b1. WHO ICTRP 2021. *Pembrolizumab + Lenvatinib for First Line Non-Clear Cell, Renal Cell Carcinoma*: *2020-004087-26*. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-004087-26-HU, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

189b1. WHO ICTRP 2021. *Pembrolizumab Combined With Itacitinib (INCB039110) and/or Pembrolizumab Combined With INCB050465 in Advanced Solid Tumors*: *NCT02646748*. Incyte Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02646748, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

190b1. WHO ICTRP 2021. *Pembrolizumab in Treating Patients With Rare Tumors That Cannot Be Removed by Surgery or Are Metastatic*: *NCT02721732*. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02721732, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

191b1. WHO ICTRP 2021. *Pembrolizumab Plus Lenvatinib for First-line Advanced/Metastatic Non-clear Cell Renal Cell Carcinoma (1L nccRCC) (MK-3475-B61)*: *NCT04704219*. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04704219, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

192b1. WHO ICTRP 2021. *QUILT-3.055: A Study of Combination Immunotherapies in Patients Who Have Previously Received Treatment With Immune Checkpoint Inhibitors*: *NCT03228667*. Altor BioScience (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03228667, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

193b1. WHO ICTRP 2021. *Safety and Tolerability of Pembrolizumab (MK-3475) + Pegylated Interferon Alfa-2b and Pembrolizumab+ Ipilimumab in Participants With Advanced Melanoma or Renal Cell Carcinoma (MK-3475-029/KEYNOTE-29)*: *NCT02089685*. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02089685, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

194b1. WHO ICTRP 2021. *Safety, PK and Efficacy of ONC-392 in Monotherapy and in Combination of Anti-PD-1 in Advanced Solid Tumors and NSCLC*: *NCT04140526*. OncoC4, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter:

http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04140526, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

195b1. WHO ICTRP 2021. *Selinexor With Multiple Standard Chemotherapy or Immunotherapy Regimens in Treating Patients With Advanced Malignancies*: *NCT02419495*. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02419495, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

196b1. WHO ICTRP 2021. *Study of ADCT-301 in Patients With Selected Advanced Solid Tumors*: *NCT03621982*. ADC Therapeutics S.A. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03621982, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

197b1. WHO ICTRP 2021. *Study of INBRX-106 and INBRX-106 in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors (Hexavalent OX40 Agonist)*: *NCT04198766*. Inhibrx, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04198766, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

198b1. WHO ICTRP 2021. *Study of Pembrolizumab (MK-3475) Monotherapy in Locally Advanced/Metastatic Renal Cell Carcinoma (MK-3475-427/KEYNOTE-427)*: *NCT02853344*. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02853344, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A5.

199b1. WHO ICTRP 2021. *Substudy 03A: A Study of Immune and Targeted Combination Therapies in Participants With First Line (1L) Renal Cell Carcinoma (MK-3475-03A)*: *NCT04626479*. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04626479, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

200b1. WHO ICTRP 2021. *Substudy 03B: A Study of Immune and Targeted Combination Therapies in Participants With Second Line Plus (2L+) Renal Cell Carcinoma (MK-3475-03B)*: *NCT04626518*. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04626518, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

201b1. WHO ICTRP 2021. *To Examine the Effects of Axitinib Dose Reduction and Interruption for Adverse Event Management Among Patients Receiving Axitinib in for the Treatment of Advanced Renal Cell Carcinoma*: *NCT04682587*. Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04682587, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A5.

Suche nach Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib in der Fragestellung D2 (Brückenkomparator Sunitinib)

1b2. ClinicalTrialsGOV 2017. *Pembrolizumab in Combination With BCG After Ablation in Patients With UUTTCC Without Nephroureterectomy*: *NCT03345134*. Studiennummer des Sponsors: *HFHS 16-01*. Shaheen Alanee (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03345134, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

2b2. ClinicalTrialsGOV 2017. *Ph 1B B-701 in Combination With Pembrolizumab in Metastatic Transitional Cell Carcinoma of the Urothelial Tract*: *NCT02925533*. Studiennummer des Sponsors: *16-246*. Mark Pomerantz, MD (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02925533, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

3b2. ClinicalTrialsGOV 2018. *A Study of Anti-PD-1 Combinations of D-CIK Immunotherapy and Axitinib in Advanced Ranal Carcinoma*: *NCT03736330*. Studiennummer des Sponsors: *2017-FXY-023-Urology*. Sun Yat-sen University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03736330, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A5.

4b2. ClinicalTrialsGOV 2018. *Continuation Study of Entinostat in Combination With Pembrolizumab in Patients With Advanced Solid Tumors*: *NCT02909452*. Studiennummer des Sponsors: *SNDX-275-0141*. Syndax Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02909452, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

5b2. ClinicalTrialsGOV 2018. *Phase-I Trial of Pembrolizumab and Percutaneous Cryoablation Combination Followed by Nephron-Sparing Surgery or Cytoreductive Nephrectomy in Locally Advanced and Metastatic Renal Cell Carcinomas*: *NCT03189186*. Studiennummer des Sponsors: *2016-2961*. University of California, Irvine (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03189186, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

6b2. ClinicalTrialsGOV 2018. *Radiation Therapy and Pembrolizumab in Treating Patients With Localized Urothelial Bladder Cancer*: *NCT03419130*. Studiennummer des Sponsors: *17522 NCI-2017-02196 17-22452*. University of California, San Francisco (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03419130, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

7b2. ClinicalTrialsGOV 2019. *A Safety Study of SGN-2FF for Patients With Advanced Solid Tumors*: *NCT02952989*. Studiennummer des Sponsors: *SGN2FF-001*. Seagen Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02952989, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

8b2. ClinicalTrialsGOV 2019. *Biomarkers in Urothelial Cancer Patients Treated With Pembrolizumab*: *NCT03263039*. Studiennummer des Sponsors: *NL61719.056.17*. Erasmus Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03263039, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

9b2. ClinicalTrialsGOV 2019. *Low-dose Interleukin-2 and Pembrolizumab in Melanoma and Renal Cell Cancer*: *NCT03111901*. Studiennummer des Sponsors: *18537*. William Grosh, MD (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03111901, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

10b2. ClinicalTrialsGOV 2019. *Neoadjuvant Pembrolizumab for Muscle-invasive Urothelial Bladder Carcinoma*: *NCT02736266 / 2015-002055-10*. Studiennummer des Sponsors: *PURE-01*. Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02736266, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

11b2. ClinicalTrialsGOV 2019. *Study Evaluating Neoadjuvant Pembrolizumab Monotherapy in Patients With Muscle-Invasive Bladder Cancer to Explore in Vivo the Mechanisms of Action of Pembrolizumab*: *NCT03212651 / 2016-002537-29*. Studiennummer des Sponsors: *2016/2432*. Gustave Roussy, Cancer Campus, Grand Paris (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03212651, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

12b2. ClinicalTrialsGOV 2019. *Vaccine Therapy and Pembrolizumab in Treating Patients With Solid Tumors That Have Failed Prior Therapy*: *NCT02432963*. Studiennummer des Sponsors: *15002 NCI-2015-00653*. City of Hope Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02432963, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

13b2. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Dose Finding Study To Evaluate Safety, Drug Interaction, Tumor Markers Of Axitinib In Combination With MK-3475 In Adult Patients With Previously Untreated Advanced Renal Cell Cancer*: *NCT02133742*. Studiennummer des Sponsors: *A4061079 KN-035*. Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02133742, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A5.

14b2. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Phase II Randomized Trial of Immunotherapy Plus Radiotherapy in Metastatic Genitourinary Cancers*: *NCT03115801*. Studiennummer des Sponsors: *1606017369*. Weill Medical College of Cornell University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03115801, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

15b2. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Proof of Principle Study of Pembrolizumab With SBRT in TKI mRCC Patients*: *NCT02599779*. Studiennummer des Sponsors: *OZM-065*. Sunnybrook Health Sciences Centre (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02599779, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

16b2. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Study Evaluating the Effect of Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Renal Cell Cancer (MK-3475-031)*: *NCT02212730 / 2014-002526-12*. Studiennummer des Sponsors: *3475-031 MK-3475-031 KEYNOTE-031*. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02212730, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A5.

17b2. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Study of B-701 in Combination With Pembrolizumab in Treatment of Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cell Carcinoma*: *NCT03123055 / 2017-001292-23*. Studiennummer des Sponsors: *B-701-U22*. Rainier Therapeutics (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03123055, abgerufen am:

01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.
18b2. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Study of CDX-1140 (CD40) as Monotherapy or in Combination in Patients With Advanced Malignancies*: *NCT03329950*. Studiennummer des Sponsors: *CDX1140-01 Keynote-A23*. Celldex Therapeutics (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03329950, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.
19b2. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Study of DSP-7888 Dosing Emulsion in Combination With Immune Checkpoint Inhibitors in Adult Patients With Advanced Solid Tumors*: *NCT03311334*. Studiennummer des Sponsors: *BBI-DSP7888-102CI*. Sumitomo Dainippon Pharma Oncology, Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03311334, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.
20b2. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Study of EDP1503 in Patients With Colorectal Cancer, Breast Cancer, and Checkpoint Inhibitor Relapsed Tumors*: *NCT03775850*. Studiennummer des Sponsors: *EDP1503-101 KEYNOTE-939*. Evelo Biosciences, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03775850, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.
21b2. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Study of Several Radiation Doses for Patients With Progression on Immunotherapy/Checkpoint Inhibitors*: *NCT03693014*. Studiennummer des Sponsors: *18-359*. Memorial Sloan Kettering Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03693014, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.
22b2. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Study of the Effects of ALKS 4230 on Subjects With Solid Tumors*: *NCT02799095*. Studiennummer des Sponsors: *ALK4230-A101*. Alkermes, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02799095, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.
23b2. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Study of TRK-950 in Combinations With Anti-Cancer Treatment Regimens in Patients With Advanced Solid Tumors*: *NCT03872947*. Studiennummer des Sponsors: *950P1V02*. Toray Industries, Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03872947, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.
24b2. ClinicalTrialsGOV 2020. *A Study of XmAb(r)22841 Monotherapy & in Combination w/ Pembrolizumab in Subjects w/ Selected Advanced Solid Tumors*: *NCT03849469*. Studiennummer des Sponsors: *XmAb22841-01 DUET-4*. Xencor, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03849469, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.
25b2. ClinicalTrialsGOV 2020. *Aldesleukin and Pembrolizumab in Treating Patients With Advanced or Metastatic Kidney Cancer*: *NCT03260504*. Studiennummer des Sponsors: *9611 NCI-2017-01416 RG1717068 P30CA015704*. University of Washington (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03260504, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.
26b2. ClinicalTrialsGOV 2020. *AN0025 and Pembrolizumab Combination in Advanced Solid Tumors*: *NCT04432857 / 2019-003960-37*. Studiennummer des Sponsors: *AN0025S0103 Keynote 879*. Adlai Nortye Biopharma Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04432857, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

27b2. ClinicalTrialsGOV 2020. *Anti-PD-1 mAb Plus Metabolic Modulator in Solid Tumor Malignancies*: *NCT04114136*. Studiennummer des Sponsors: *HCC 18-190.* Dan Zandberg (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04114136, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

28b2. ClinicalTrialsGOV 2020. *Arginase Inhibitor INCB001158 as a Single Agent and in Combination With Immune Checkpoint Therapy in Patients With Advanced/Metastatic Solid Tumors*: *NCT02903914*. Studiennummer des Sponsors: *INCB 01158-101 Mk3475 Keynote 741.* Incyte Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02903914, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

29b2. ClinicalTrialsGOV 2020. *Axitinib Therapy Management Study*: *NCT04555603*. Studiennummer des Sponsors: *A4061096.* Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04555603, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A5.

30b2. ClinicalTrialsGOV 2020. *Breathomics as Predictive Biomarker for Checkpoint Inhibitor Response*: *NCT04146064*. Studiennummer des Sponsors: *IO-Breathomics 19-5936.* University Health Network, Toronto (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04146064, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A5.

31b2. ClinicalTrialsGOV 2020. *CHEckpoint Inhibition in Combination With an Immunoboost of External Beam Radiotherapy in Solid Tumors*: *NCT03511391*. Studiennummer des Sponsors: *EC2017/1678.* University Hospital, Ghent (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03511391, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

32b2. ClinicalTrialsGOV 2020. *CVA21 and Pembrolizumab in NSCLC & Bladder Cancer (VLA-009 STORM/ KEYNOTE-200)*: *NCT02043665 / 2012-005256-42*. Studiennummer des Sponsors: *3475-200 VLA 009/ KEYNOTE-200.* Viralytics (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02043665, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

33b2. ClinicalTrialsGOV 2020. *Development and Analysis of a Stool Bank for Cancer Patients*: *NCT04291755*. Studiennummer des Sponsors: *PB-002.* Persephone Biosciences (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04291755, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

34b2. ClinicalTrialsGOV 2020. *Evaluation of the Length of Treatment With PD-1/PD-L1 Inhibitors in Patients With Advanced Solid Tumors*: *NCT04157985*. Studiennummer des Sponsors: *19-135.* Antoinette J Wozniak (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04157985, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

35b2. ClinicalTrialsGOV 2020. *FT500 as Monotherapy and in Combination With Immune Checkpoint Inhibitors in Subjects With Advanced Solid Tumors*: *NCT03841110*. Studiennummer des Sponsors: *FT500-101.* Fate Therapeutics (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03841110, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

36b2. ClinicalTrialsGOV 2020. *GB1275 Monotherapy and in Combination With an Anti-PD1 Antibody in Patients With Specified Advanced Solid Tumors or in Combination With Standard of Care in Patients With Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma*: *NCT04060342*. Studiennummer des Sponsors: *GB1275-1101 (KEYNOTE-A36).* GB006, Inc., a wholly owned subsidiary of Gossamer Bio, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04060342, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

37b2. ClinicalTrialsGOV 2020. *Immune Related-adverse Events in Patients Receiving Immune Checkpoint Inhibitors*: *NCT04268368*. Studiennummer des Sponsors: *ICI-DISCOVER.* Università Politecnica delle Marche (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04268368, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A5.

38b2. ClinicalTrialsGOV 2020. *INCAGN01876 in Combination With Immune Therapies in Subjects With Advanced or Metastatic Malignancies*: *NCT03277352*. Studiennummer des Sponsors: *INCAGN 1876-202.* Incyte Biosciences International Sàrl (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03277352, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

39b2. ClinicalTrialsGOV 2020. *Individualized Treatment Strategy for Patients With Metastatic Non-clear Cell Renal Cell Carcinoma*: *NCT04644432 / 2019-001316-38.* Studiennummer des Sponsors: *UR1909 PACTIUS GCP*. Herlev and Gentofte Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04644432, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A5.

40b2. ClinicalTrialsGOV 2020. *Lenvatinib and Pembrolizumab Before Surgery for the Treatment of Locally Advanced Non-Metastatic Kidney Cancer*: *NCT04393350*. Studiennummer des Sponsors: *STUDY00000009 NCI-2020-01064 Winship4955-20 P30CA138292.* Emory University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04393350, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

41b2. ClinicalTrialsGOV 2020. *Lenvatinib (LEN) in Combination With Pembrolizumab (KEYtruda) in Subjects With Locally Advanced or Metastatic Non-clear Cell Renal Cell Carcinoma (The LENKYN Trial)*: *NCT04267120*. Studiennummer des Sponsors: *202003148.* Washington University School of Medicine (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04267120, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

42b2. ClinicalTrialsGOV 2020. *Lenvatinib/Everolimus or Lenvatinib/Pembrolizumab Versus Sunitinib Alone as Treatment of Advanced Renal Cell Carcinoma*: *NCT02811861*. Studiennummer des Sponsors: *E7080-G000-307 KEYNOTE-581*. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02811861, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

43b2. ClinicalTrialsGOV 2020. *Microbiome Immunotherapy Toxicity and Response Evaluation*: *NCT04107168*. Studiennummer des Sponsors: *MITRE C7535/A27717*. CCTU- Cancer Theme (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04107168, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A5.

44b2. ClinicalTrialsGOV 2020. *MK-3475/BCG in High Risk Superficial Bladder Cancer*: *NCT02324582*. Studiennummer des Sponsors: *AL-SIUSOM-14-006.* Southern Illinois

University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02324582, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

45b2. ClinicalTrialsGOV 2020. *Pembrolizumab and BCG Solution in Treating Patients With Recurrent Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer*: *NCT02808143*. Studiennummer des Sponsors: *NU 15U06 STU00202754 P30CA060553 NCI-2016-00664.* Northwestern University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02808143, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

46b2. ClinicalTrialsGOV 2020. *Pembrolizumab and Combination Chemotherapy Before Surgery for the Treatment of Muscle-Invasive Bladder Cancer*: *NCT04383743*. Studiennummer des Sponsors: *RG1006206 NCI-2019-08028 10439 P30CA015704.* University of Washington (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04383743, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

47b2. ClinicalTrialsGOV 2020. *Pembrolizumab and Docetaxel or Gemcitabine Hydrochloride in Treating Patients Urothelial Cancer*: *NCT02437370*. Studiennummer des Sponsors: *723260 UCDCC#252 51521 NCI-2015-00426.* University of California, Davis (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02437370, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

48b2. ClinicalTrialsGOV 2020. *Pembrolizumab (Anti-PD-1) and AMG386 (Angiopoietin-2 (Ang-2) in Patients With Advanced Solid Tumor*: *NCT03239145*. Studiennummer des Sponsors: *17-217.* Dana-Farber Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03239145, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

49b2. ClinicalTrialsGOV 2020. *Pembrolizumab Combined With Itacitinib (INCB039110) and/or Pembrolizumab Combined With INCB050465 in Advanced Solid Tumors*: *NCT02646748*. Studiennummer des Sponsors: *39110-107.* Incyte Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02646748, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

50b2. ClinicalTrialsGOV 2020. *Pembrolizumab in Intermediate Risk Recurrent Non-muscle Invasive Bladder Cancer (NMIBC)*: *NCT03167151 / 2016-002267-33*. Studiennummer des Sponsors: *OCTO-079.* University of Oxford (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03167151, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

51b2. ClinicalTrialsGOV 2020. *Pembrolizumab in Muscle Invasive/Metastatic Bladder Cancer*: *NCT02560636*. Studiennummer des Sponsors: *CCR 4255.* Royal Marsden NHS Foundation Trust (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02560636, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

52b2. ClinicalTrialsGOV 2020. *Pembrolizumab in Treating Patients With Bladder Cancer Undergoing Radical Cystectomy*: *NCT03319745*. Studiennummer des Sponsors: *2017-0057 NCI-2018-01032 P30CA016672.* M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03319745, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

53b2. ClinicalTrialsGOV 2020. *Pembrolizumab (MK-3475) as First-line Therapy for High Risk T1 Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer*: *NCT03504163*. Studiennummer des Sponsors: *17-602.* Memorial Sloan Kettering Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03504163, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

54b2. ClinicalTrialsGOV 2020. *Pembrolizumab (MK-3475) Plus Epacadostat vs Standard of Care in mRCC (KEYNOTE-679/ECHO-302)*: *NCT03260894 / 2017-002259-26*. Studiennummer des Sponsors: *KEYNOTE-679/ECHO-302.* Incyte Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03260894, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

55b2. ClinicalTrialsGOV 2020. *Pembrolizumab With Combination Chemotherapy in Treating Participants With Locally Advanced or Metastatic Small Cell/Neuroendocrine Cancers of Urothelium or Prostate*: *NCT03582475*. Studiennummer des Sponsors: *18-000435 NCI-2018-01120.* Jonsson Comprehensive Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03582475, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

56b2. ClinicalTrialsGOV 2020. *Pembrolizumab With or Without Axitinib for Treatment of Locally Advanced or Metastatic Clear Cell Kidney Cancer in Patients Undergoing Surgery*: *NCT04370509*. Studiennummer des Sponsors: *197017 NCI-2020-02128.* University of California, San Francisco (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04370509, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A3.

57b2. ClinicalTrialsGOV 2020. *Phase 1b Trial of Lenvatinib Plus Pembrolizumab in Subjects With Selected Solid Tumors*: *NCT03006887*. Studiennummer des Sponsors: *E7080-J081-115 KEYNOTE 523.* Eisai Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03006887, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

58b2. ClinicalTrialsGOV 2020. *Phase 2 Study of Pembrolizumab in Combination With Gemcitabine and Cisplatin as Neoadjuvant Therapy*: *NCT02690558*. Studiennummer des Sponsors: *LCCC 1520.* UNC Lineberger Comprehensive Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02690558, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

59b2. ClinicalTrialsGOV 2020. *Phase I/Ib Study of Pembrolizumab With Vorinostat for Patients With Advanced Renal or Urothelial Cell Carcinoma*: *NCT02619253*. Studiennummer des Sponsors: *IUSCC-0551.* Nabil Adra (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02619253, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

60b2. ClinicalTrialsGOV 2020. *Phase Ib and Phase II Studies of MK-3475 in Combination + for Renal Cell Carcinoma*: *NCT02348008*. Studiennummer des Sponsors: *BTCRC GU14-003.* Arkadiusz Z. Dudek, MD (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02348008, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A5.

61b2. ClinicalTrialsGOV 2020. *Phase Ib of L-NMMA and Pembrolizumab*: *NCT03236935*. Studiennummer des Sponsors: *Pro00017492.* Jorge G. Darcourt (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03236935, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A5.

62b2. ClinicalTrialsGOV 2020. *QUILT-3.055: A Study of Combination Immunotherapies in Patients Who Have Previously Received Treatment With Immune Checkpoint Inhibitors*: *NCT03228667*. Studiennummer des Sponsors: *CA-ALT-803-02-17.* Altor BioScience (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03228667, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

63b2. ClinicalTrialsGOV 2020. *Radiation Therapy and MK-3475 for Patients With Recurrent/Metastatic Head and Neck Cancer, Renal Cell Cancer, Melanoma, and Lung Cancer*: *NCT02318771*. Studiennummer des Sponsors: *14P.524 2014-085.* Sidney Kimmel Cancer Center at Thomas Jefferson University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02318771, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

64b2. ClinicalTrialsGOV 2020. *Risk Factors of Immune-ChEckpoint Inhibitors MEdiated Liver, Gastrointestinal, Endocrine and Skin Toxicity*: *NCT04631731*. Studiennummer des Sponsors: *2020/PID02542.* Western Sydney Local Health District (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04631731, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

65b2. ClinicalTrialsGOV 2020. *Safety and Efficacy of p53 Gene Therapy Combined With Immune Checkpoint Inhibitors in Solid Tumors*: *NCT03544723*. Studiennummer des Sponsors: *Ad-p53-002.* MultiVir, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03544723, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

66b2. ClinicalTrialsGOV 2020. *Safety and Efficacy Study of Pazopanib and MK 3475 in Advanced Renal Cell Carcinoma (RCC; KEYNOTE-018)*: *NCT02014636.* Studiennummer des Sponsors: *200249 KEYNOTE-018 PZP034A2101.* Novartis Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02014636, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

67b2. ClinicalTrialsGOV 2020. *Safety and Efficacy Study of Pembrolizumab (MK-3475) as Monotherapy in the Adjuvant Treatment of Renal Cell Carcinoma Post Nephrectomy (MK-3475-564/KEYNOTE-564)*: *NCT03142334 / 2016-004351-75*. Studiennummer des Sponsors: *3475-564 173704 MK-3475-564 KEYNOTE-564.* Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03142334, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

68b2. ClinicalTrialsGOV 2020. *Safety, Tolerability, Immunogenicity, and Antitumor Activity of GEN-009 Adjuvanted Vaccine*: *NCT03633110*. Studiennummer des Sponsors: *GEN-009-101.* Genocea Biosciences, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03633110, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

69b2. ClinicalTrialsGOV 2020. *Stereotactic Radiotherapy and Anti-PD1 Antibody (Pembrolizumab) for Oligometastatic Renal Tumours*: *NCT02855203*. Studiennummer des Sponsors: *15/143.* Peter MacCallum Cancer Centre, Australia (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02855203, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

70b2. ClinicalTrialsGOV 2020. *Study of CG0070 Given in Combination With Pembrolizumab, in Non-Muscle Invasive Bladder Cancer, Unresponsive to Bacillus Calmette-Guerin*: *NCT04387461*. Studiennummer des Sponsors: *CG2003C Mk3475*

Keynote 935. CG Oncology, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04387461, abgerufen am: 01.03.2021. Ausschlussgrund: A1.

71b2. ClinicalTrialsGOV 2020. *Study of Pembrolizumab and Cabozantinib in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma*: *NCT03149822*. Studiennummer des Sponsors: *16-2300.cc.* University of Colorado, Denver (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03149822, abgerufen am: 01.03.2021. Ausschlussgrund: A2.

72b2. ClinicalTrialsGOV 2020. *Study of SO-C101 and SO-C101 in Combination With Pembro in Adult Patients With Advanced/Metastatic Solid Tumors*: *NCT04234113*. Studiennummer des Sponsors: *SC103.* Sotio a.s. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04234113, abgerufen am: 01.03.2021. Ausschlussgrund: A1.

73b2. ClinicalTrialsGOV 2020. *The CAPER Trial: A Phase Ib Clinical Trial of Cyclophosphamide And PEmbrolizumab in Metastatic Renal Cell Carcinoma*: *NCT04262427 / 2018-004314-17*. Studiennummer des Sponsors: *CFTSp148.* The Christie NHS Foundation Trust (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04262427, abgerufen am: 01.03.2021. Ausschlussgrund: A2.

74b2. ClinicalTrialsGOV 2020. *Trans-Artery/Intra-Tumor Infusion of Checkpoint Inhibitors for Immunotherapy of Advanced Solid Tumors*: *NCT03755739*. Studiennummer des Sponsors: *Local Checkpoint Inhibitors.* Second Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03755739, abgerufen am: 01.03.2021. Ausschlussgrund: A1.

75b2. ClinicalTrialsGOV 2020. *Trigriluzole With Nivolumab and Pembrolizumab in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Solid Malignancies or Lymphoma*: *NCT03229278*. Studiennummer des Sponsors: *051707 NCI-2017-01155 Pro20170000453 P30CA072720.* Rutgers, The State University of New Jersey (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03229278, abgerufen am: 01.03.2021. Ausschlussgrund: A1.

76b2. ClinicalTrialsGOV 2020. *UCDCC#272: IL-2, Radiotherapy, and Pembrolizumab in Patients Refractory to Checkpoint Blockade*: *NCT03474497*. Studiennummer des Sponsors: *1166212.* Megan Daly, MD (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03474497, abgerufen am: 01.03.2021. Ausschlussgrund: A1.

77b2. ClinicalTrialsGOV 2021. *A Phase 1 Study of Pegilodecakin (LY3500518) in Participants With Advanced Solid Tumors*: *NCT02009449*. Studiennummer des Sponsors: *17159 J1L-AM-JZGA AM0010-001.* Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02009449, abgerufen am: 01.03.2021. Ausschlussgrund: A1.

78b2. ClinicalTrialsGOV 2021. *A Study of Enfortumab Vedotin Alone or With Other Therapies for Treatment of Urothelial Cancer*: *NCT03288545*. Studiennummer des Sponsors: *SGN22E-002 MK-3475-869 KEYNOTE KN-869.* Astellas Pharma Global Development, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03288545, abgerufen am: 01.03.2021. Ausschlussgrund: A1.

79b2. ClinicalTrialsGOV 2021. *A Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Belzutifan (MK-6482) and Lenvatinib (MK-7902), or Pembrolizumab/Quavonlimab (MK-1308A) in Combination With Lenvatinib, Versus Pembrolizumab and Lenvatinib, for Treatment of Advanced Clear Cell Renal Cell Carcinoma (MK-6482-012)*: *NCT04736706 / 2020-002216-52*. Studiennummer des Sponsors: *6482-012 MK-6482-012*. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04736706, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

80b2. ClinicalTrialsGOV 2021. *A Study of the CD73 Inhibitor LY3475070 Alone or in Combination With Pembrolizumab in Participants With Advanced Cancer*: *NCT04148937 / 2019-003270-64*. Studiennummer des Sponsors: *17504 J2I-MC-JZMA Keynote A57*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04148937, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

81b2. ClinicalTrialsGOV 2021. *A Study to Evaluate Ibrutinib Combination Therapy in Patients With Selected Gastrointestinal and Genitourinary Tumors*: *NCT02599324*. Studiennummer des Sponsors: *PCYC-1128-CA*. Pharmacyclics LLC. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02599324, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

82b2. ClinicalTrialsGOV 2021. *A Web-mediated Follow-up With the Web-application KidneyPRO Versus Standard Follow-up for Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma Treated With Axitinib/Pembrolizumab in First Line*: *NCT04764487*. Studiennummer des Sponsors: *WP-2019-03 2020-A01103-36*. Weprom (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04764487, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A3.

83b2. ClinicalTrialsGOV 2021. *Cabozantinib as Subsequent Therapy to an Immune Checkpoint Based Therapy in Renal Cell Carcinoma*: *NCT04714697*. Studiennummer des Sponsors: *AT ASIA*. Asan Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04714697, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

84b1. ClinicalTrialsGOV 2021. *Comparing the Outcome of Immunotherapy-Based Drug Combination Therapy With or Without Surgery to Remove the Kidney in Metastatic Kidney Cancer, the PROBE Trial*: *NCT04510597*. Studiennummer des Sponsors: *S1931 NCI-2020-04442*. Southwest Oncology Group (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04510597, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A3.

85b2. ClinicalTrialsGOV 2021. *CPI-006 Alone and in Combination With Ciforadenant and With Pembrolizumab for Patients With Advanced Cancers*: *NCT03454451*. Studiennummer des Sponsors: *CPI-006-001*. Corvus Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03454451, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

86b2. ClinicalTrialsGOV 2021. *Denosumab and Pembrolizumab in Clear Cell Renal Carcinoma*: *NCT03280667*. Studiennummer des Sponsors: *ANZUP1601 20149171 53963*. Australian and New Zealand Urogenital and Prostate Cancer Trials Group (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03280667, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

87b2. ClinicalTrialsGOV 2021. *Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Bacillus Calmette-Guerin (BCG) in High-Risk Non-Muscle Invasive Bladder Cancer (HR NMIBC) (MK-3475-676/KEYNOTE-676)*: *NCT03711032 / 2018-001967-22*. Studiennummer des Sponsors: *3475-676 MK-3475-676 194713.* Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03711032, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

88b2. ClinicalTrialsGOV 2021. *Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Chemoradiotherapy (CRT) Versus CRT Alone in Muscle-invasive Bladder Cancer (MIBC) (MK-3475-992/KEYNOTE-992)*: *NCT04241185 / 2019-004023-20*. Studiennummer des Sponsors: *3475-992 MK-3475-992 205383.* Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04241185, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

89b2. ClinicalTrialsGOV 2021. *Image Guided Hypofractionated Radiation Therapy, Nelfinavir Mesylate, Pembrolizumab, Nivolumab and Atezolizumab in Treating Patients With Advanced Melanoma, Lung, or Kidney Cancer*: *NCT03050060*. Studiennummer des Sponsors: *9712 NCI-2016-01816 P30CA015704 RG3117000.* University of Washington (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03050060, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

90b2. ClinicalTrialsGOV 2021. *Interleukin-2 and Pembrolizumab for Metastatic Kidney Cancer*: *NCT02964078*. Studiennummer des Sponsors: *MCC-18536 MISP# 52587 IIT15PLK02.* H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02964078, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

91b2. ClinicalTrialsGOV 2021. *LITT and Pembrolizumab in Recurrent Brain Metastasis*: *NCT04187872*. Studiennummer des Sponsors: *IRB201902411 OCR26353.* University of Florida (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04187872, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

92b2. ClinicalTrialsGOV 2021. *Live Biotherapeutic Product MRx0518 and Pembrolizumab Combination Study in Solid Tumors*: *NCT03637803*. Studiennummer des Sponsors: *MRx0518-I-002 Keynote MK3475-823.* 4D pharma plc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03637803, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

93b2. ClinicalTrialsGOV 2021. *Neoadjuvant Pembrolizumab in Combination With Gemcitabine Therapy in Cis-eligible/Ineligible UC Subjects*: *NCT02365766*. Studiennummer des Sponsors: *HCRN GU14-188.* Christopher Hoimes, M.D. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02365766, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

94b2. ClinicalTrialsGOV 2021. *Pembrolizumab And Cryoablation In Urothelial Carcinoma*: *NCT04701918*. Studiennummer des Sponsors: *20-531.* Massachusetts General Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04701918, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

95b2. ClinicalTrialsGOV 2021. *Pembrolizumab and Ziv-aflibercept in Treating Patients With Advanced Solid Tumors*: *NCT02298959*. Studiennummer des Sponsors: *NCI-2014-01984 15-703 9676 U01CA062490 UM1CA186644 UM1CA186709.* National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02298959, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

96b2. ClinicalTrialsGOV 2021. *Pembrolizumab in Treating Patients With Rare Tumors That Cannot Be Removed by Surgery or Are Metastatic*: *NCT02721732*. Studiennummer des Sponsors: *2015-0948 NCI-2016-00545.* M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02721732, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

97b2. ClinicalTrialsGOV 2021. *Pembrolizumab (MK3475), Gemcitabine, and Concurrent Hypofractionated Radiation Therapy for Muscle-Invasive Urothelial Cancer of the Bladder*: *NCT02621151*. Studiennummer des Sponsors: *15-00220.* NYU Langone Health (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02621151, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

98b2. ClinicalTrialsGOV 2021. *Pembrolizumab Plus Lenvatinib for First-line Advanced/Metastatic Non-clear Cell Renal Cell Carcinoma (1L nccRCC) (MK-3475-B61)*: *NCT04704219 / 2020-004087-26.* Studiennummer des Sponsors: *3475-B61 MK-3475-B61.* Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04704219, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

99b2. ClinicalTrialsGOV 2021. *Pembrolizumab With Chemoradiotherapy as Treatment for Muscle Invasive Bladder Cancer*: *NCT02662062*. Studiennummer des Sponsors: *ANZUP 1502.* Australian and New Zealand Urogenital and Prostate Cancer Trials Group (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02662062, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

100b2. ClinicalTrialsGOV 2021. *Pembrolizumab-Epacadostat Combination to Treat Muscle-invasive Bladder UrotheLIAl canceR: PECULIAR Study*: *NCT03832673*. Studiennummer des Sponsors: *NT.* Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03832673, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

101b2. ClinicalTrialsGOV 2021. *Perioperative Enfortumab Vedotin (EV) Plus Pembrolizumab (MK-3475) Versus Neoadjuvant Chemotherapy for Cisplatin-eligible Muscle Invasive Bladder Cancer (MIBC) (MK-3475-B15/ KEYNOTE-B15 / EV-304)*: *NCT04700124 / 2020-003106-31*. Studiennummer des Sponsors: *3475-B15 MK-3475-B15 KEYNOTE-B15 EV-304.* Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04700124, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

102b2. ClinicalTrialsGOV 2021. *Perioperative Pembrolizumab (MK-3475) Plus Cystectomy or Perioperative Pembrolizumab Plus Enfortumab Vedotin Plus Cystectomy Versus Cystectomy Alone in Cisplatin-ineligible Participants With Muscle-invasive Bladder Cancer (MK-3475-905/KEYNOTE-905/EV-303)*: *NCT03924895 / 2018-003809-26*. Studiennummer des Sponsors: *3475-905 MK-3475-905 KEYNOTE-905 EV-303.* Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03924895, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

103b2. ClinicalTrialsGOV 2021. *Perioperative Pembrolizumab (MK-3475) Plus Neoadjuvant Chemotherapy Versus Perioperative Placebo Plus Neoadjuvant Chemotherapy for Cisplatin-eligible Muscle-invasive Bladder Cancer (MIBC) (MK-3475-866/KEYNOTE-866)*: *NCT03924856 / 2018-003808-39*. Studiennummer des Sponsors: *3475-866 MK-3475-866 KEYNOTE-866 194870.* Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03924856, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

104b2. ClinicalTrialsGOV 2021. *Safety and Tolerability of Pembrolizumab (MK-3475) + Pegylated Interferon Alfa-2b and Pembrolizumab+ Ipilimumab in Participants With Advanced Melanoma or Renal Cell Carcinoma (MK-3475-029/KEYNOTE-29)*: *NCT02089685 / 2013-004072-36*. Studiennummer des Sponsors: *3475-029.* Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02089685, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

105b2. ClinicalTrialsGOV 2021. *Safety, PK and Efficacy of ONC-392 in Monotherapy and in Combination of Anti-PD-1 in Advanced Solid Tumors and NSCLC*: *NCT04140526*. Studiennummer des Sponsors: *ONC-392-001 R44CA250824-01*. OncoC4, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04140526, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

106b2. ClinicalTrialsGOV 2021. *Selinexor With Multiple Standard Chemotherapy or Immunotherapy Regimens in Treating Patients With Advanced Malignancies*: *NCT02419495*. Studiennummer des Sponsors: *2014-0640 NCI-2015-00693.* M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02419495, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

107b2. ClinicalTrialsGOV 2021. *Study of ADCT-301 in Patients With Selected Advanced Solid Tumors*: *NCT03621982 / 2019-003132-23*. Studiennummer des Sponsors: *ADCT-301-103.* ADC Therapeutics S.A. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03621982, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

108b2. ClinicalTrialsGOV 2021. *Study of INBRX-106 and INBRX-106 in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors (Hexavalent OX40 Agonist)*: *NCT04198766*. Studiennummer des Sponsors: *Ph 1 INBRX-106 MK3475 KEYNOTE A99.* Inhibrx, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04198766, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

109b2. ClinicalTrialsGOV 2021. *Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With High Risk Non-muscle Invasive Bladder Cancer (MK-3475-057/KEYNOTE-057)*: *NCT02625961 / 2014-004026-17*. Studiennummer des Sponsors: *3475-057 163236.* Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02625961, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

110b2. ClinicalTrialsGOV 2021. *Study of Pembrolizumab (MK-3475) Monotherapy in Locally Advanced/Metastatic Renal Cell Carcinoma (MK-3475-427/KEYNOTE-427)*: *NCT02853344 / 2016-000589-47*. Studiennummer des Sponsors: *3475-427 MK-3475-427.*

Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02853344, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A5.

111b2. ClinicalTrialsGOV 2021. *Study to Explore the Safety, Tolerability and Efficacy of MK-3475 in Combination With INCB024360 in Participants With Selected Cancers*: *NCT02178722*. Studiennummer des Sponsors: *INCB 24360-202/ ECHO-202.* Incyte Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02178722, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

112b2. ClinicalTrialsGOV 2021. *Substudy 03A: A Study of Immune and Targeted Combination Therapies in Participants With First Line (1L) Renal Cell Carcinoma (MK-3475-03A)*: *NCT04626479 / 2019-003609-84*. Studiennummer des Sponsors: *3475-03A MK-3475-03A.* Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04626479, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

113b2. ClinicalTrialsGOV 2021. *Substudy 03B: A Study of Immune and Targeted Combination Therapies in Participants With Second Line Plus (2L+) Renal Cell Carcinoma (MK-3475-03B)*: *NCT04626518 / 2019-003610-13*. Studiennummer des Sponsors: *3475-03B MK-3475-03B.* Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04626518, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

114b2. ClinicalTrialsGOV 2021. *Tazemetostat and Pembrolizumab in Treating Patients With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma*: *NCT03854474*. Studiennummer des Sponsors: *NCI-2019-01035 ETCTN 10183 10183 P30CA060553.* National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03854474, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

115b2. ClinicalTrialsGOV 2021. *Testing MK-3475 (Pembrolizumab) After Surgery for Localized Muscle-Invasive Bladder Cancer and Locally Advanced Urothelial Cancer*: *NCT03244384*. Studiennummer des Sponsors: *NCI-2017-01425 A031501 U10CA180821.* National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03244384, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

116b2. ClinicalTrialsGOV 2021. *Testing the Addition of an Anti-cancer Drug, Pembrolizumab, to the Usual Intravesical Chemotherapy Treatment (Gemcitabine) for the Treatment of BCG-Unresponsive Non-muscle Invasive Bladder Cancer*: *NCT04164082*. Studiennummer des Sponsors: *NCI-2019-07573 A031803 U10CA180821*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04164082, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

117b2. ClinicalTrialsGOV 2021. *Testing the PD-1 Inhibitor Pembrolizumab as Maintenance Therapy After Initial Chemotherapy in Metastatic Bladder Cancer*: *NCT02500121*. Studiennummer des Sponsors: *HCRN GU14-182.* Matthew Galsky (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02500121, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

118b2. ClinicalTrialsGOV 2021. *To Examine the Effects of Axitinib Dose Reduction and Interruption for Adverse Event Management Among Patients Receiving Axitinib in for the Treatment of Advanced Renal Cell Carcinoma*: *NCT04682587*. Studiennummer des

Sponsors: *A4061097*. Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04682587, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A5.

119b2. ClinicalTrialsGOV 2021. *Window of Opportunity Study of Pembrolizumab Alone and in Combinations in Bladder Cancer*: *NCT03978624*. Studiennummer des Sponsors: *LCCC1827*. UNC Lineberger Comprehensive Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03978624, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

120b2. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase II Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) in Subjects with Advanced/Unresectable or Metastatic Urothelial Cancer*: *2014-002206-20*. Studiennummer des Sponsors: *MK-3475-052*. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002206-20, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

121b2. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase II Single-arm, Open-label Monotherapy Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) in Locally Advanced/Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC) (KEYNOTE-427)*: *2016-000589-47*. Studiennummer des Sponsors: *3475-427*. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000589-47, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A5.

122b2. WHO ICTRP 2017. *Phase 1b/2 Trial of Drugs Lenvatinib and Pembrolizumab in Solid Tumors*: *2017-000300-26*. Eisai Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000300-26-ES, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

123b2. WHO ICTRP 2019. *A continuation study of atezolizumab in different tumor types*: *2018-003352-20*. F. Hoffmann-La Roche Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003352-20-FR, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

124b2. WHO ICTRP 2019. *Follow-up survey of nivolumab, pembrolizumab and ipilimumab in Sapporo City General Hospital*. Studiennummer des Sponsors: *JPRN-UMIN000034302*. Sapporo City General Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000034302, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A5.

125b2. WHO ICTRP 2019. *Lenvatinib/Everolimus or Lenvatinib/Pembrolizumab Versus Sunitinib Alone as Treatment of Advanced Renal Cell Carcinoma*. Studiennummer des Sponsors: *JPRN-JapicCTI-173807*. Eisai Co., Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-173807, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

126b2. WHO ICTRP 2019. *Pembrolizumab in advanced renal cell carcinoma*: *2016-000589-47*. Studiennummer des Sponsors: *3475-427*. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000589-47-DE,

abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A5.

127b2. WHO ICTRP 2020. *A clinical trial to test whether cyclophosphamide (a type of chemotherapy drug) and pembrolizumab (a drug therapy that stimulates the immune system) together have an effect of cancer of the kidney that has spread to other areas of the body*: *2018-004314-17*. The Christie NHS Foundation Trust (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004314-17-GB, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A5.

128b2. WHO ICTRP 2020. *A Dose Finding Study To Evaluate Safety, Drug Interaction, Tumor Markers Of Axitinib In Combination With MK-3475 In Adult Patients With Previously Untreated Advanced Renal Cell Cancer*: *NCT02133742*. Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02133742, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A5.

129b2. WHO ICTRP 2020. *A Phase II Randomized Trial of Immunotherapy Plus Radiotherapy in Metastatic Genitourinary Cancers*: *NCT03115801*. Weill Medical College of Cornell University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03115801, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

130b2. WHO ICTRP 2020. *A phase III study trying to find out whether proactive coaching will make patients feel better who take sunitinib, a combination of pembrolizumab + axitinib or avelumab + axitinibfor their kidney cancer which is either advanced, or has already spread*: *2016-000399-28*. AIO-Studien-gGmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000399-28-DE, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A5.

131b2. WHO ICTRP 2020. *A Proof of Principle Study of Pembrolizumab With SBRT in TKI mRCC Patients*: *NCT02599779*. Sunnybrook Health Sciences Centre (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02599779, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

132b1. WHO ICTRP 2020. *A Safety Study of SGN-2FF for Patients With Advanced Solid Tumors*: *NCT02952989*. Seagen Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02952989, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

133b2. WHO ICTRP 2020. *A Study Evaluating the Effect of Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Renal Cell Cancer (MK-3475-031)*: *NCT02212730*. Studiennummer des Sponsors: *MK-3475-031*. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02212730, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A5.

134b2. WHO ICTRP 2020. *A Study of CDX-1140 (CD40) as Monotherapy or in Combination in Patients With Advanced Malignancies*: *NCT03329950*. Celldex Therapeutics (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03329950,

abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

135b2. WHO ICTRP 2020. *A Study of DSP-7888 Dosing Emulsion in Combination With Immune Checkpoint Inhibitors in Adult Patients With Advanced Solid Tumors*: *NCT03311334*. Sumitomo Dainippon Pharma Oncology, Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03311334, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

136b2. WHO ICTRP 2020. *A Study of EDP1503 in Patients With Colorectal Cancer, Breast Cancer, and Checkpoint Inhibitor Relapsed Tumors*: *NCT03775850*. Evelo Biosciences, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03775850, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

137b2. WHO ICTRP 2020. *A Study of TRK-950 in Combinations With Anti-Cancer Treatment Regimens in Patients With Advanced Solid Tumors*: *NCT03872947*. Toray Industries, Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03872947, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

138b2. WHO ICTRP 2020. *A Study of XmAb(r)22841 Monotherapy & in Combination w/ Pembrolizumab in Subjects w/ Selected Advanced Solid Tumors*: *NCT03849469*. Xencor, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03849469, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

139b2. WHO ICTRP 2020. *A Study to Evaluate Ibrutinib Combination Therapy in Patients With Selected Gastrointestinal and Genitourinary Tumors*: *NCT02599324*. Pharmacyclics LLC. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02599324, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

140b2. WHO ICTRP 2020. *A study to investigate the use of pazopanib and MK-3475 together to treat kidney cancer*: *2013-003785-14*. Novartis Pharma Services AG (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003785-14-GB, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

141b2. WHO ICTRP 2020. *Aldesleukin and Pembrolizumab in Treating Patients With Advanced or Metastatic Kidney Cancer*: *NCT03260504*. University of Washington (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03260504, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

142b2. WHO ICTRP 2020. *Anti-PD-1 mAb Plus Metabolic Modulator in Solid Tumor Malignancies*: *NCT04114136*. Dan Zandberg (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04114136, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

143b2. WHO ICTRP 2020. *Arginase Inhibitor INCB001158 as a Single Agent and in Combination With Immune Checkpoint Therapy in Patients With Advanced/Metastatic Solid Tumors*: *NCT02903914*. Incyte Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02903914, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

144b2. WHO ICTRP 2020. *Axitinib Therapy Management Study*: *NCT04555603*. Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04555603, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A5.

145b2. WHO ICTRP 2020. *CHEckpoint Inhibition in Combination With an Immunoboost of External Beam Radiotherapy in Solid Tumors*: *NCT03511391*. University Hospital, Ghent (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03511391, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

146b2. WHO ICTRP 2020. *Denosumab and Pembrolizumab in Clear Cell Renal Carcinoma*. Studiennummer des Sponsors: *ACTRN12618000132246.* Australian and New Zealand Urogenital and Prostate Cancer Trials Group (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12618000132246, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

147b2. WHO ICTRP 2020. *FT500 as Monotherapy and in Combination With Immune Checkpoint Inhibitors in Subjects With Advanced Solid Tumors*: *NCT03841110*. Fate Therapeutics (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03841110, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

148b2. WHO ICTRP 2020. *GB1275 Monotherapy and in Combination With an Anti-PD1 Antibody in Patients With Specified Advanced Solid Tumors or in Combination With Standard of Care in Patients With Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma*: *NCT04060342*. GB006, Inc., a wholly owned subsidiary of Gossamer Bio, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04060342, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

149b2. WHO ICTRP 2020. *Interleukin-2 and Pembrolizumab for Metastatic Kidney Cancer*: *NCT02964078*. H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02964078, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

150b2. WHO ICTRP 2020. *Lenvatinib and Pembrolizumab Before Surgery for the Treatment of Locally Advanced Non-Metastatic Kidney Cancer*: *NCT04393350*. Emory University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04393350, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

151b2. WHO ICTRP 2020. *Lenvatinib (LEN) in Combination With Pembrolizumab (KEYtruda) in Subjects With Locally Advanced or Metastatic Non-clear Cell Renal Cell Carcinoma (The LENKYN Trial)*: *NCT04267120*. Washington University School of Medicine (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04267120, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

152b2. WHO ICTRP 2020. *Lenvatinib/Everolimus or Lenvatinib/Pembrolizumab Versus Sunitinib Alone as Treatment of Advanced Renal Cell Carcinoma*: *NCT02811861*. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02811861, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

153b2. WHO ICTRP 2020. *Low-dose Interleukin-2 and Pembrolizumab in Melanoma and Renal Cell Cancer*: *NCT03111901*. William Grosh, MD (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03111901, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

154b2. WHO ICTRP 2020. *MK-3475 vs. Docetaxel in Second-Line Non-Small Cell Lung Cancer*: *2012-004391-19*. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004391-19-CZ, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

155b2. WHO ICTRP 2020. *Pembrolizumab and Olaparib in Cervical Cancer Patients*: *NCT04483544*. Baptist Health South Florida (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04483544, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

156b2. WHO ICTRP 2020. *Pembrolizumab and Ziv-aflibercept in Treating Patients With Advanced Solid Tumors*: *NCT02298959*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02298959, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

157b2. WHO ICTRP 2020. *Pembrolizumab (MK-3475) Plus Epacadostat vs Standard of Care in mRCC (KEYNOTE-679/ECHO-302)*: *NCT03260894*. Incyte Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03260894, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

158b2. WHO ICTRP 2020. *Pembrolizumab With or Without Axitinib for Treatment of Locally Advanced or Metastatic Clear Cell Kidney Cancer in Patients Undergoing Surgery*: *NCT04370509*. University of California, San Francisco (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04370509, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A3.

159b2. WHO ICTRP 2020. *Ph 3 Placebo-Controlled Trial of Adjuvant MK-3475 in RCC Post Nephrectomy*: *2016-004351-75*. Studiennummer des Sponsors: *MK-3475-564.* Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter:

http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004351-75-CZ, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

160b2. WHO ICTRP 2020. *Phase 1b/2 Trial of Lenvatinib (E7080) Plus Pembrolizumab in Subjects With Selected Solid Tumors*: *NCT02501096*. Eisai Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02501096, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

161b2. WHO ICTRP 2020. *Phase I/Ib Study of Pembrolizumab With Vorinostat for Patients With Advanced Renal or Urothelial Cell Carcinoma*: *NCT02619253*. Roberto Pili (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02619253, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

162b2. WHO ICTRP 2020. *Phase Ib and Phase II Studies of MK-3475 in Combination + for Renal Cell Carcinoma*: *NCT02348008*. Arkadiusz Z. Dudek, MD (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02348008, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A5.

163b2. WHO ICTRP 2020. *Phase Ib of L-NMMA and Pembrolizumab*: *NCT03236935*. Jorge G. Darcourt (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03236935, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A5.

164b2. WHO ICTRP 2020. *Phase-I Trial of Pembrolizumab and Percutaneous Cryoablation Combination Followed by Nephron-Sparing Surgery or Cytoreductive Nephrectomy in Locally Advanced and Metastatic Renal Cell Carcinomas*: *NCT03189186*. University of California, Irvine (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03189186, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

165b2. WHO ICTRP 2020. *Radiation Therapy and MK-3475 for Patients With Recurrent/Metastatic Head and Neck Cancer, Renal Cell Cancer, Melanoma, and Lung Cancer*: *NCT02318771*. Sidney Kimmel Cancer Center at Thomas Jefferson University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02318771, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

166b2. WHO ICTRP 2020. *Safety and Efficacy Study of Pazopanib and MK 3475 in Advanced Renal Cell Carcinoma (RCC; KEYNOTE-018)*: *NCT02014636*. Novartis Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02014636, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

167b2. WHO ICTRP 2020. *Safety, Tolerability, Immunogenicity, and Antitumor Activity of GEN-009 Adjuvanted Vaccine*: *NCT03633110*. Genocea Biosciences, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03633110, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

168b2. WHO ICTRP 2020. *Serial Measurements of Molecular and Architectural Responses to Therapy (SMMART) PRIME Trial*: *NCT03878524*. OHSU Knight Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03878524, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

169b2. WHO ICTRP 2020. *Stereotactic Radiotherapy and Anti-PD1 Antibody (Pembrolizumab) for Oligometastatic Renal Tumours*: *NCT02855203*. Peter MacCallum Cancer Centre, Australia (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02855203, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

170b2. WHO ICTRP 2020. *Study of Pembrolizumab and Cabozantinib in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma*: *NCT03149822*. University of Colorado, Denver (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03149822, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

171b2. WHO ICTRP 2020. *Study of SO-C101 and SO-C101 in Combination With Pembro in Adult Patients With Advanced/Metastatic Solid Tumors*: *NCT04234113*. Sotio a.s. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04234113, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

172b2. WHO ICTRP 2020. *Study to Explore the Safety, Tolerability and Efficacy of MK-3475 in Combination With INCB024360 in Participants With Selected Cancers*: *NCT02178722*. Incyte Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02178722, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

173b2. WHO ICTRP 2020. *The CAPER Trial: A Phase Ib Clinical Trial of Cyclophosphamide And PEmbrolizumab in Metastatic Renal Cell Carcinoma*: *NCT04262427*. The Christie NHS Foundation Trust (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04262427, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

174b2. WHO ICTRP 2020. *Trigriluzole With Nivolumab and Pembrolizumab in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Solid Malignancies or Lymphoma*: *NCT03229278*. Rutgers, The State University of New Jersey (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03229278, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

175b2. WHO ICTRP 2020. *UCDCC#272: IL-2, Radiotherapy, and Pembrolizumab in Patients Refractory to Checkpoint Blockade*: *NCT03474497*. Megan Daly, MD (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03474497, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

176b2. WHO ICTRP 2020. *Vaccine Therapy and Pembrolizumab in Treating Patients With Solid Tumors That Have Failed Prior Therapy*: *NCT02432963*. City of Hope Medical

Center (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02432963, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

177b2. WHO ICTRP 2021. *A clinical trial on an individualized treatment strategy for patients with metastatic non-clear cell kidney cancer*: *2019-001316-38*. Department of Oncology, Herlev University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001316-38-DK, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A5.

178b2. WHO ICTRP 2021. *A Phase 1 Study of Pegilodecakin (LY3500518) in Participants With Advanced Solid Tumors*: *NCT02009449*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02009449, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

179b2. WHO ICTRP 2021. *A Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Belzutifan (MK-6482) and Lenvatinib (MK-7902), or Pembrolizumab/Quavonlimab (MK-1308A) in Combination With Lenvatinib, Versus Pembrolizumab and Lenvatinib, for Treatment of Advanced Clear Cell Renal Cell Carcinoma (MK-6482-012)*: *NCT04736706*. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04736706, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

180b2. WHO ICTRP 2021. *A trial to see the effect of cyclophosphamide and pembrolizumab on cancer in the kidney that has spread further into the body*. Studiennummer des Sponsors: *ISRCTN95900287*. Christie Hospital NHS Foundation Trust (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN95900287, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

181b2. WHO ICTRP 2021. *A Web-mediated Follow-up With the Web-application KidneyPRO Versus Standard Follow-up for Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma Treated With Axitinib/Pembrolizumab in First Line*: *NCT04764487*. Weprom (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04764487, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A3.

182b2. WHO ICTRP 2021. *Cabozantinib as subsequent therapy to an immune checkpoint inhibitor based therapy in renal cell carcinoma, phase 2, multicenter, open label, interventional study (AT ASIA)*. Studiennummer des Sponsors: *KCT0005866.* Asan Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0005866, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

183b2. WHO ICTRP 2021. *CPI-006 Alone and in Combination With Ciforadenant and With Pembrolizumab for Patients With Advanced Cancers*: *NCT03454451*. Corvus Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03454451, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

184b2. WHO ICTRP 2021. *Denosumab and Pembrolizumab in Clear Cell Renal Carcinoma*: *NCT03280667*. Australian and New Zealand Urogenital and Prostate Cancer Trials Group (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03280667, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

185b2. WHO ICTRP 2021. *Image Guided Hypofractionated Radiation Therapy, Nelfinavir Mesylate, Pembrolizumab, Nivolumab and Atezolizumab in Treating Patients With Advanced Melanoma, Lung, or Kidney Cancer*: *NCT03050060*. University of Washington (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03050060, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

186b2. WHO ICTRP 2021. *LITT and Pembrolizumab in Recurrent Brain Metastasis*: *NCT04187872*. University of Florida (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04187872, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

187b2. WHO ICTRP 2021. *Live Biotherapeutic Product MRx0518 and Pembrolizumab Combination Study in Solid Tumors*: *NCT03637803*. 4D pharma plc (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03637803, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

188b2. WHO ICTRP 2021. *Pembrolizumab + Lenvatinib for First Line Non-Clear Cell, Renal Cell Carcinoma*: *2020-004087-26*. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-004087-26-HU, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

189b2. WHO ICTRP 2021. *Pembrolizumab Combined With Itacitinib (INCB039110) and/or Pembrolizumab Combined With INCB050465 in Advanced Solid Tumors*: *NCT02646748*. Incyte Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02646748, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

190b2. WHO ICTRP 2021. *Pembrolizumab in Treating Patients With Rare Tumors That Cannot Be Removed by Surgery or Are Metastatic*: *NCT02721732*. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02721732, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

191b2. WHO ICTRP 2021. *Pembrolizumab Plus Lenvatinib for First-line Advanced/Metastatic Non-clear Cell Renal Cell Carcinoma (1L nccRCC) (MK-3475-B61)*: *NCT04704219*. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04704219, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

192b2. WHO ICTRP 2021. *QUILT-3.055: A Study of Combination Immunotherapies in Patients Who Have Previously Received Treatment With Immune Checkpoint Inhibitors*: *NCT03228667*. Altor BioScience (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03228667, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

193b2. WHO ICTRP 2021. *Safety and Tolerability of Pembrolizumab (MK-3475) + Pegylated Interferon Alfa-2b and Pembrolizumab+ Ipilimumab in Participants With Advanced Melanoma or Renal Cell Carcinoma (MK-3475-029/KEYNOTE-29)*: *NCT02089685*. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02089685, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

194b2. WHO ICTRP 2021. *Safety, PK and Efficacy of ONC-392 in Monotherapy and in Combination of Anti-PD-1 in Advanced Solid Tumors and NSCLC*: *NCT04140526*. OncoC4, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04140526, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

195b2. WHO ICTRP 2021. *Selinexor With Multiple Standard Chemotherapy or Immunotherapy Regimens in Treating Patients With Advanced Malignancies*: *NCT02419495*. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02419495, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

196b2. WHO ICTRP 2021. *Study of ADCT-301 in Patients With Selected Advanced Solid Tumors*: *NCT03621982*. ADC Therapeutics S.A. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03621982, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

197b2. WHO ICTRP 2021. *Study of INBRX-106 and INBRX-106 in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors (Hexavalent OX40 Agonist)*: *NCT04198766*. Inhibrx, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04198766, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

198b2. WHO ICTRP 2021. *Study of Pembrolizumab (MK-3475) Monotherapy in Locally Advanced/Metastatic Renal Cell Carcinoma (MK-3475-427/KEYNOTE-427)*: *NCT02853344*. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02853344, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A5.

199b2. WHO ICTRP 2021. *Substudy 03A: A Study of Immune and Targeted Combination Therapies in Participants With First Line (1L) Renal Cell Carcinoma (MK-3475-03A)*: *NCT04626479*. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04626479, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

200b2. WHO ICTRP 2021. *Substudy 03B: A Study of Immune and Targeted Combination Therapies in Participants With Second Line Plus (2L+) Renal Cell Carcinoma (MK-3475-03B)*: *NCT04626518*. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04626518, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

201b2. WHO ICTRP 2021. *To Examine the Effects of Axitinib Dose Reduction and Interruption for Adverse Event Management Among Patients Receiving Axitinib in for the Treatment of Advanced Renal Cell Carcinoma*: *NCT04682587*. Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04682587, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A5.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-157 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-157 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-157 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CA2099ER (CheckMate 9ER)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Die Studie CA2099ER (CheckMate 9ER) hat den Titel: „A Phase 3, Randomized, Open-Label Study of Nivolumab Combined with Cabozantinib versus Sunitinib in Participants with Previously Untreated Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma". **Primärziel:** Beurteilung des progressionsfreien Überlebens (PFS), bewertet durch ein verblindetes unabhängiges zentrales Review (BICR), unter Behandlung von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib im Vergleich zu Sunitinib bei nicht vorbehandelten Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Nierenzellkarzinom (mRCC). **Sekundärziele:** - Beurteilung des Gesamtüberlebens (OS) unter Behandlung von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib im Vergleich zu Sunitinib - Beurteilung der Gesamtansprechrate (ORR) bewertet durch BICR gemäß der Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST)-Kriterien 1.1 unter Behandlung von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib im Vergleich zu Sunitinib - Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit vom Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib **Explorative Ziele:** - Bewertung möglicher prädiktiver Biomarker für das klinische Ansprechen unter Behandlung von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib - Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL) - Bewertung der Pharmakokinetik und der Zusammenhänge zwischen Exposition und Ansprechen, falls zutreffend, unter Behandlung von Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib - Bewertung der Immunogenität von Nivolumab - Bewertung des PFS nach nachfolgenden Therapien (PFS-2) in jedem Behandlungsarm **Hypothese:** Die Behandlung mit Nivolumab in Kombination mit Cabozantinib zeigt eine Verbesserung des PFS, bewertet durch BICR, im Vergleich zur Monotherapie mit Sunitinib bei nicht vorbehandelten Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Nierenzellkarzinom (mRCC).

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, nicht verblindete, multizentrische, aktiv kontrollierte Phase-III-Studie. Randomisierung im Verhältnis 1:1 auf die Behandlungsarme Nivolumab + Cabozantinib (Arm A) und Sunitinib (Arm C) Stratifizierung nach International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC) Risikoprofil (0 [günstiges Risikoprofil] vs. 1-2 [intermediäres Risikoprofil] vs. 3-6 [ungünstiges Risikoprofil]), Programmed death-ligand 1 (PD-L1) Status (≥ 1 % vs. < 1 % oder unbestimmt) und geographische Region (Vereinigte Staaten von Amerika/ Kanada/ West-Europa/ Nord-Europa vs. Rest der Welt [ROW]). Die Randomisierung der Patienten mit günstigem Risikoprofil nach IMDC wurde auf ca. 25 % begrenzt, um die typische Häufigkeit dieser Gruppe mit günstigem Risikoprofil in mRCC darzustellen. Die Aufnahme in Behandlungsarm B (Nivolumab + Cabozantinib + Ipilimumab) nach dem ursprünglichen Protokoll wurde aufgrund einer Revision des Protokolls beendet. Screening-Phase: Vor der Randomisierung durch das Interactive Response Technology (IRT)-System erfolgte die Bestimmung der PD-L1-Tumorexpression durch immunhistochemische (IHC) Tests durch das Zentrallabor (klassifiziert als PD-L1-Expression ≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt). Behandlungs-Phase: Die Behandlung sollte innerhalb von 3 Tagen (72 Stunden) nach der Randomisierung beginnen. Die Patienten wurden nach dem Zufallsprinzip einem der beiden Behandlungsarme zugeordnet: Arm A (Nivolumab + Cabozantinib) und Arm C (Sunitinib). Die Behandlung im Arm A bestand aus zwei-Wochen Zyklen und im Arm C aus sechs-Wochen Zyklen. Die Behandlung mit Nivolumab wird bis zum Fortschreiten der Krankheit oder bis zu einer unerträglichen Toxizität oder bis zum Widerruf der Einwilligung, jedoch mit einer maximalen Behandlungsdauer von zwei Jahren ab der ersten Dosis fortgesetzt. Die Behandlung mit Cabozantinib wird bis zum Fortschreiten der Krankheit oder bis zu einer unerträglichen Toxizität oder bis zum Widerruf der Einwilligung fortgesetzt. Die Behandlung mit Sunitinib wird bis zum Fortschreiten der Krankheit oder bis zu einer unerträglichen Toxizität fortgesetzt. Die Patienten werden nach der letzten Dosis der Studienbehandlung mindestens 100 Tage lang beobachtet. Unerwünschte Ereignisse (UE) werden so lange nachverfolgt,

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		bis die Toxizität abklingt, zum Ausgangswert zurückkehrt oder als irreversibel betrachtet wird.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Es gab insgesamt zwei Protokoll-Änderungen: <u>Protokolländerung 1: 18.12.2018</u> • Primäre Änderungen: - Aufnahme von Patienten in den Studienarm B (Nivolumab + Cabozantinib + Ipilimumab) wurde beendet - Aufnahme von Patienten mit günstigem Risikoprofil nach IMDC in die Studie wurde begrenzt (auf maximal 25 % der Gesamtpopulation) • Sekundäre Änderungen: - Ergänzung einer Überprüfung durch ein Datenüberwachungskomitee nachdem 30 Teilnehmer 6 Wochen lang behandelt wurden - Anpassung, Klärung und Ergänzung der Ausschlusskriterien - Ergänzung von Behandlungseinschränkungen - Klärung der Kriterien im Zusammenhang mit einer Blutung im Hinblick auf die Wiederaufnahme der Behandlung - Aufnahme einer zusätzlichen Vorsichtsmaßnahme bei Wiederverabreichung von Sunitinib - Anwendung neu aktualisierter Standards des Sponsors für klinische Protokolle von Nivolumab <u>Protokolländerung 2: 03.03.2019</u> • Wichtige Änderungen: - Der Zeitpunkt der PFS- und OS-Zwischenanalysen mit modifizierter hypothetischer OS-Hazard-Ratio (HR) wurde angepasst. Die Anzahl der randomisierten Teilnehmer wurde erhöht. - Die Zwischenanalyse für ORR wurde entfernt, wodurch ein revidiertes Gesamt-Alpha für PFS- und OS-Endpunkte resultierte. - Aktualisierung der klinischen Daten für Nivolumab + Ipilimumab beim RCC • Weitere Änderungen umfassten detailliertere Angaben zu den Messungen der patientenberichteten Endpunkte (PRO) und Aktualisierungen zur Anpassung an die Bristol-Myers Squibb (BMS) Standards für das Nivolumab-Programm. Zusätzlich gab es vier länderspezifische Protokolländerungen.
4	Probanden / Patienten	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: 1. Unterschriebene schriftliche Einverständniserklärung a. Die Teilnehmer müssen ein vom Institutional Review Board (IRB) / Independent Ethics Committee (IEC) genehmigtes schriftliches Einverständnisformular in Übereinstimmung mit den regulatorischen und institutionellen Richtlinien unterzeichnet und datiert haben. Dieses muss vor der Durchführung jeglicher protokollbezogenen Verfahren eingeholt werden, die nicht Teil der normalen Teilnehmerbetreuung sind. b. Die Teilnehmer müssen gewillt und in der Lage sein, die geplanten Besuche, den Behandlungsplan und die Laboruntersuchungen einzuhalten. 2. Eigenschaften des Teilnehmers und der zu behandelnden Krankheit a. Histologisch bestätigte Diagnose eines Nierenzellkarzinoms (RCC) mit einer klarzelligen Komponente, einschließlich der Teilnehmer, die auch sarkomatoide Merkmale aufweisen b. Fortgeschrittenes (nicht zugänglich für kurative Operationen oder Strahlentherapie) oder metastasiertes (American Joint Committee on Cancer [AJCC] Stadium IV) RCC c. Keine vorherige systemische Therapie für RCC mit den folgenden Ausnahmen: - Eine vorherige adjuvante oder neoadjuvante Therapie bei vollständig resektablem RCC, falls eine solche Therapie keinen Wirkstoff beinhaltet, der auf Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) oder VEGF Rezeptoren einwirkt und falls das Rezidiv mindestens 6 Monate nach der letzten Dosis der adjuvanten oder neoadjuvanten Therapie aufgetreten ist. d. Karnofsky Performance Status (KPS) ≥ 70 % e. Messbare Erkrankung gemäß RECIST v1.1 bewertet durch den Prüfarzt f. Entweder ein Formalin fixierter, in Paraffin eingebetteter Gewebeblock oder ungefärbte Tumorgewebeschnitte, die vorzugsweise innerhalb von 3 Monaten, aber nicht mehr als 12 Monate vor der Aufnahme gewonnen wurden, mit einem zugehörigen Pathologiebericht, müssen dem Zentrallabor während des Screenings vorgelegt werden. Die Biopsie sollte exzisional, inzisional oder mittels Kernnadel erfolgen. Eine Feinnadelaspiration ist für die Einreichung inakzeptabel. Bei Teilnehmern, die vorher adjuvant oder neoadjuvant therapiert wurden, muss die Tumorprobe

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		nach Abschluss der adjuvanten oder neoadjuvanten Therapie gewonnen worden sein. Nach Erhalt der Tumorprobe wird das Zentrallabor das PD-L1 Expressionsniveau mittels IHC-Tests bestimmen. Um in das IRT-System randomisiert zu werden, muss ein Teilnehmer als PD-L1-Expression ≥ 1 %, PD-L1-Expression < 1 % oder PD-L1-Expression unbestimmt klassifiziert werden. Die Zentren werden informiert, wenn die eingereichte Tumorprobe für die PD-L1-Bestimmung durch das Zentrallabor nicht ausreichend ist. g. Patienten mit günstigem, intermediärem und ungünstigem Risikoprofil werden für die Studie zugelassen. Um für die intermediäre und ungünstige Risiko-Kohorte in Frage zu kommen, muss mindestens einer der folgenden prognostischen Faktoren gemäß dem IMDC vorhanden sein: - KPS entspricht 70 % - Weniger als ein Jahr zwischen Erstdiagnose (einschließlich ursprünglich lokalisierter Erkrankung, falls zutreffend) und Randomisierung - Hämoglobin < niedriger als Untergrenze des Normwerts (lower limit of normal, LLN) - Korrigierte Kalziumkonzentration > 10 mg/dl - Absolute Neutrophilenzahl > höher als Obergrenze des Normwerts (upper limit of normal, ULN) - Thrombozytenzahl > ULN h. Falls keine der oben genannten Faktoren zutrifft, sind die Teilnehmer nur für die Kohorte mit günstigem Risikoprofil geeignet. Ungefähr 160 Patienten mit günstigem Risikoprofil werden randomisiert. Der Einschluss von Patienten mit günstigem Risikoprofil kann früher beendet werden als der Einschluss von Patienten mit intermediärem und ungünstigem Risikoprofil. 3. Alter und Reproduktionsstatus a. Männer und Frauen, 18 Jahre oder volljährig b. Frauen im gebärfähigen Alter müssen innerhalb von 24 Stunden vor Beginn der Studienbehandlung einen negativen Urin- oder Serum-Schwangerschaftstest vorweisen (Minimale Sensitivität von 25 IU/L oder äquivalente Einheiten des humanes Choriongonadotropins [HCG]) c. Frauen dürfen nicht stillen d. Frauen im gebärfähigen Alter müssen sich bereit erklären, für die Dauer der Studienbehandlung und 5 Monate nach der letzten Dosis die An-

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		weisungen der Verhütungsmethoden zu befolgen (d. h. 30 Tage [Dauer des Ovulationszyklus] plus die Zeit, die das Prüfpräparat benötigt, um etwa 5 Halbwertszeiten zu durchlaufen). e. Männer, die sexuell aktiv mit Frauen im gebärfähigen Alter sind, müssen sich bereiterklären für die Dauer der Studienbehandlung und 7 Monate nach der letzten Dosis die Anweisungen der Verhütungsmethoden zu befolgen (d. h. 90 Tage [Dauer des Spermienwechsels] plus die Zeit, die das Prüfpräparat benötigt, um etwa 5 Halbwertszeiten zu durchlaufen). f. Männer mit Azoospermie sind von der Verhütungspflicht befreit. Frauen im gebärfähigen Alter, die dauerhaft nicht heterosexuell aktiv sind, sind ebenfalls von der Verhütungspflicht befreit, müssen sich aber dennoch einem Schwangerschaftstest unterziehen, wie in diesem Abschnitt beschrieben. Die Prüfärzte sollen Frauen im gebärfähigen Alter und Männer, die sexuell aktiv mit Frauen im gebärfähigen Alter sind, über die Bedeutung der Schwangerschaftsverhütung und die Folgen einer unerwarteten Schwangerschaft aufklären. Die Prüfärzte sollen auf die Verwendung hochwirksamer Verhütungsmethoden hinweisen, die bei konsequenter und korrekter Anwendung eine Ausfallrate von < 1 % haben. <u>Ausschlusskriterien:</u> 1. Gesundheitliche Bedingungen a. Alle aktiven Zentralnervensystem (ZNS) Metastasen. Teilnehmer mit behandelten, seit mindestens einem Monat stabilen ZNS Metastasen sind geeignet, solange sie folgende Kriterien erfüllen: Behandelte ZNS-Metastasen sind definiert als keine anhaltende Notwendigkeit für Kortikosteroide für mindestens 2 Wochen vor der Randomisierung und keine Anzeichen einer Progression oder Blutung nach der Behandlung, die mindestens 1 Monat vor der Randomisierung abgeschlossen wurde, festgestellt durch klinische Untersuchung und Bildgebung des Gehirns (Magnetresonanztomographie [MRI] oder Computertomographie [CT]). (Eine stabile Dosis von Antikonvulsiva ist erlaubt Die Behandlung von ZNS-Metastasen kann eine Ganzhirnbestrahlung, eine Radiochirurgie (z. B. RS, Gamma Knife, LINAC oder Äquivalent) oder eine Kombination umfassen, die der behandelnde Arzt für angemessen hält. Teilnehmer mit ZNS-Metastasen, die durch eine neurochirurgische Resektion oder Hirnbiopsie

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		behandelt wurden, die innerhalb eines Monats vor der Randomisierung durchgeführt wurde, sind nicht teilnahmeberechtigt. Eine Baseline-Bildgebung des Gehirns ist innerhalb von 28 Tagen vor der Randomisierung erforderlich. b. Jede aktive, bekannte oder vermutete Autoimmunerkrankung. Teilnehmer mit Diabetes mellitus Typ I, Hypothyreose, die nur eine Hormonsubstitution erfordert, Hauterkrankungen (wie Vitiligo, Psoriasis oder Alopezie), die keine systemische Behandlung erfordern, oder Erkrankungen, die ohne einen externen Auslöser voraussichtlich nicht wieder auftreten (z. B. Zöliakie), sind zur Aufnahme zugelassen. c. Jede Erkrankung, die eine systemische Behandlung mit entweder Kortikosteroiden (> 10 mg Prednisonäquivalent täglich) oder anderen immunsuppressiven Medikamenten innerhalb von 14 Tagen vor der Randomisierung erfordert. Inhalative oder topische Steroide und Nebennierenersatz-Steroiddosen > 10 mg Prednisonäquivalent pro Tag sind erlaubt, wenn keine aktive Autoimmunerkrankung vorliegt. d. Frühere maligne Erkrankungen, die innerhalb der letzten 3 Jahre aktiv waren, mit Ausnahme von lokal heilbaren Krebserkrankungen, die offensichtlich geheilt wurden, wie Basal- oder Plattenepithelkarzinom der Haut, oberflächliches Blasenkarzinom oder Carcinoma in situ der Prostata, des Gebärmutterhalses oder der Brust e. Jeder Tumor, der in die Superior vena cava (obere Hohlvene) oder in ein anderes großes Blutgefäß eindringt f. Jeder Tumor, der in den Gastrointestinaltrakt eindringt oder jeder Hinweis auf einen endotrachealen oder endobronchialen Tumor innerhalb von 30 Tagen vor Randomisierung g. Bekannter positiver Test auf das humane Immundefizienzvirus (HIV) oder bekanntes erworbenes Immundefizienzsyndrom (AIDS). HINWEIS: Tests auf HIV müssen an Standorten durchgeführt werden, an denen dies lokal vorgeschrieben ist h. Bekannter medizinischer Zustand (z. B. ein Zustand, der mit Durchfall oder akuter Divertikulitis einhergeht, ein Aortenaneurysma, eine Aortendissektion), der nach Ansicht des Prüfarztes das mit der Studienteilnahme oder der Verabreichung des Studienmedikaments verbundene Risiko erhöhen oder die Interpretation der Sicherheitsergebnisse beeinträchtigen würde

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		i. Anamnese einer abdominalen Fistel, gastrointestinalen Perforation, eines intraabdominalen Abszesses, eines Darmverschlusses oder einer Magenausgangsobstruktion innerhalb der letzten 6 Monate vor der Randomisierung j. Beeinträchtigung der Magen-Darm-Funktion oder gastrointestinale Erkrankungen, die die Resorption von Cabozantinib oder Sunitinib signifikant verändern können (z. B. malabsorptive Störungen, ulzerative Erkrankungen, unkontrollierte Übelkeit, Erbrechen, Durchfall oder Dünndarmresektion) k. Schwerwiegende, nicht heilende Wunde oder Geschwür innerhalb von 30 Tagen vor der Randomisierung l. Nachweis einer aktiven Blutung oder Blutungsneigung; oder eine medizinisch signifikante Blutung innerhalb der letzten 3 Monate vor der Randomisierung m. Unkontrollierte Nebenniereninsuffizienz n. Vorgeschichte eines zerebrovaskulären Unfalls einschließlich einer transitorischen ischämischen Attacke innerhalb der letzten 6 Monate vor der Randomisierung o. Anamnese einer tiefen Venenthrombose oder Lungenembolie innerhalb der letzten 6 Monate vor der Randomisierung, es sei denn, sie ist stabil, asymptomatisch und wurde mindestens 3 Wochen vor der Randomisierung mit niedermolekularem Heparin behandelt p. Jede instabile Herzrhythmusstörung innerhalb von 6 Monaten vor der Randomisierung q. Verlängerung des Fridericia-korrigierten QT-Intervalls, definiert als > 450 msec für Männer und > 470 msec für Frauen, wobei QT-Intervall = QT / 3√RR mit dreifachen Messungen r. Schlecht kontrollierter Bluthochdruck (definiert als systolischer Blutdruck von > 150 mmHg oder diastolischer Blutdruck von > 90 mmHg), trotz antihypertensiver Therapie s. Anamnese einer der folgenden kardiovaskulären Erkrankungen innerhalb von 6 Monaten vor der Randomisierung: kardiale Angioplastie oder Stenting, Myokardinfarkt, instabile Angina, koronare Bypass-Operation, symptomatische periphere Gefäßerkrankung, kongestive Herzinsuffizienz der Klasse III oder IV gemäß der Definition der New York Heart Association t. Jeder radiologische oder klinische Nachweis einer Pankreatitis innerhalb von 30 Tagen vor der Randomisierung

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		u. Unfähigkeit, orale Medikamente zu schlucken 2. Vorherige/Begleitende Therapie a. Vorherige Behandlung mit VEGF-, MET-, AXL-, KIT- oder RET-gerichteter Therapie (einschließlich, aber nicht beschränkt auf Sunitinib, Pazopanib, Axitinib, Tivozanib, Sorafenib, Lenvatinib, Bevacizumab und Cabozantinib) b. Vorherige Behandlung mit einem Anti-PD-1-, Anti-PD-L1-, Anti-PD-L2-, Anti-CD137- oder Anti-CTLA-4-Antikörper oder einem anderen Antikörper oder Medikament, das spezifisch auf die Co-Stimulation von T-Zellen oder Checkpoint-Signalwege abzielt c. Gleichzeitige starke CYP3A4-Induktoren oder -Inhibitoren innerhalb von 14 Tagen vor der Randomisierung d. Gleichzeitige Behandlung, in therapeutischen Dosen, mit Antikoagulantien wie Warfarin oder Warfarin-ähnlichen Wirkstoffen, Thrombin- oder Faktor-Xa-Inhibitoren. Aspirin (bis zu 325 mg pro Tag) sowie prophylaktisches und therapeutisches niedermolekulares Heparin sind erlaubt e. Größere Operation weniger als 6 Wochen, Nephrektomie weniger als 4 Wochen vor der Randomisierung, mit vollständiger Wundheilung und ohne laufende postoperative Komplikationen f. Eines der folgenden vorherigen Strahlenbehandlungsverfahren: - Strahlentherapie der Brusthöhle oder des Abdomens innerhalb von 4 Wochen vor der Randomisierung - Strahlentherapie von Knochenläsionen innerhalb von 2 Wochen vor der Randomisierung - Strahlentherapie an einer anderen Stelle innerhalb von 4 Wochen vor der Randomisierung HINWEIS: In allen Fällen muss eine vollständige Genesung vorliegen und es dürfen keine anhaltenden Komplikationen durch die vorherige Strahlentherapie bestehen. g. Behandlung mit pflanzlichen Präparaten (z. B. pflanzliche Nahrungsergänzungsmittel oder traditionelle chinesische Arzneimittel), die zur allgemeinen Unterstützung der Gesundheit oder zur Behandlung der untersuchten Krankheit bestimmt sind, innerhalb von 2 Wochen vor der Randomisierung h. Teilnehmer, die innerhalb von 30 Tagen vor der ersten Behandlung einen lebenden/ abgeschwächten Impfstoff erhalten haben 3. Körperliche und Labortest-Befunde

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		a. Ejektionsfraktion ≤ 50 % im Screening-Echokardiogramm oder MUGA b. Anzahl der weißen Blutkörperchen < 2000/µL c. Neutrophile < 1500/µL d. Thrombozyten < 100×103/µL e. Hämoglobin< 9,0 g/dL (Unterstützung durch Transfusion ist akzeptabel) f. Serumkreatinin > 1,5×ULN, es sei denn, die berechnete Kreatinin-Clearance ist ≥ 40 mL/min (unter Verwendung der Cockcroft-Gault-Formel) g. AST/ALT > 3,0×ULN h. Gesamtbilirubin > 1,5×ULN (außer Teilnehmer mit Gilbert-Syndrom, die einen Gesamtbilirubinwert von < 3,0×ULN haben müssen) i. Urinprotein/Kreatinin-Verhältnis > 1,5, es sei denn, 24-Stunden-Urinprotein ist ≤ 1,5 g j. INR > 1,5 k. Jedes positive Testergebnis für Hepatitis-B-Virus oder Hepatitis-C-Virus, das auf das Vorhandensein des Virus hinweist, z. B. Hepatitis-B-Oberflächenantigen positiv oder Hepatitis-C-Antikörper positiv (außer wenn HCV-RNA negativ) 4. Allergien und unerwünschte Arzneimittelreaktion a. Allergie oder Überempfindlichkeit gegen Bestandteile des Studienmedikaments in der Anamnese b. Keine schwere Überempfindlichkeitsreaktion auf einen monoklonalen Antikörper in der Anamnese 5. Andere Ausschlusskriterien a. Strafgefangene oder Teilnehmer, die unfreiwillig inhaftiert sind (Hinweis: Unter bestimmten Umständen und nur in Ländern, in denen die lokalen Vorschriften dies erlauben, kann eine Person, die inhaftiert wurde, als Teilnehmer aufgenommen werden. Es gelten strenge Bedingungen und eine Genehmigung von BMS ist erforderlich) b. Teilnehmer, die zur Behandlung einer psychiatrischen oder körperlichen (z. B. Infektionskrankheit) Erkrankung zwangsweise untergebracht sind Die Eignungskriterien für diese Studie wurden sorgfältig geprüft, um die Sicherheit der Studienteilnehmer zu gewährleisten und sicherzustellen, dass die Ergebnisse der Studie verwendet werden können. Es ist zwingend erforderlich, dass die Teilnehmer alle Eignungskriterien erfüllen.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie ist multizentrisch und wurde an 125 Zentren in 18 Ländern durchgeführt: Argentinien, Australien, Brasilien, Chile, Tschechische Republik, Deutschland, Griechenland, Israel, Italien, Japan, Vereinigte Mexikanische Staaten, Polen, Rumänien, Russland, Spanien,

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Türkei, Vereinigtes Königreich, Vereinigte Staaten von Amerika
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Parallel-armige Studie mit folgenden Interventionen: <u>Intervention: Nivolumab + Cabozantinib-Arm:</u> - Behandlung mit zweiwöchigen Zyklen: 240 mg Nivolumab, i.v., einmal alle zwei Wochen; 40 mg Cabozantinib, perorale Verabreichung, einmal täglich. - Die Behandlung mit Nivolumab wird bis zum Fortschreiten der Krankheit oder bis zu einer unerträglichen Toxizität, jedoch mit einer maximalen Behandlungsdauer von zwei Jahren ab der ersten Dosis im ersten Zyklus fortgesetzt. - Die Behandlung mit Cabozantinib wird bis zum Fortschreiten der Krankheit oder bis zu einer unerträglichen Toxizität fortgesetzt. <u>Kontrolle: Sunitinib-Arm:</u> - Behandlung mit sechswöchigen Zyklen: 50 mg Sunitinib, perorale Verabreichung, einmal täglich vier Wochen lang mit nachfolgenden zwei Wochen Pause. - Die Behandlung mit Sunitinib wird bis zum Fortschreiten der Krankheit oder bis zu einer unerträglichen Toxizität fortgesetzt.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<u>Wirksamkeit</u> Primärer Endpunkt 1. Progressionsfreies Überleben (PFS), bewertet durch BICR, definiert als Zeit zwischen Randomisierung und Krankheitsprogression nach RECIST-Kriterien (Version 1.1) oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt. Sekundäre Endpunkte 1. Gesamtüberleben (OS), definiert als Zeit zwischen Randomisierung und Tod jeglicher Ursache. 2. Gesamtansprechrate (ORR), bewertet durch BICR nach RECIST-Kriterien (Version 1.1), definiert als Anteil der Patienten mit bestem Ansprechen aus komplettem Ansprechen (CR) und partiellem Ansprechen (PR). Bestes Gesamtansprechen (BOR) ist definiert als das beste Ansprechen, das zwischen Randomisierung und objektiv dokumentierten Progression gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1) oder nachfolgenden Therapie (einschließlich tumorgerichteter Strahlentherapie und tumorgerichteter Ope-

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		ration) erfasst wird, je nachdem, was zuerst eintritt. 3. Dauer des objektiven Ansprechens (DoR), definiert als die Zeit zwischen dem ersten bestätigten dokumentierten Ansprechen (CR oder PR) und der zuerst dokumentierten Tumorprogression (gemäß RECIST 1.1) oder dem Tod aufgrund jeglicher Ursachen, je nachdem, was zuerst auftritt. 4. Die Zeit bis zum Ansprechen (TTR) ist definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem ersten bestätigten dokumentierten Ansprechen (CR oder PR), bewertet durch BICR. DoR und TTR werden nur für Responder (CR oder PR) ausgewertet. <u>Explorative Endpunkte (Auswahl patientenrelevanter Endpunkte):</u> 1. Gesundheitsbezogene Lebensqualität, bewertet durch den Patienten (Patient reported outcome, PRO): Änderung der Werte im National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index (FKSI-19) und dem EuroQoL Group's instrument to measure general health status (EQ-5D-3L). 2. PFS-2, definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und vom Prüfarzt dokumentierten zweiten objektiven Krankheitsprogression nach der Zweitlinientherapie oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt. <u>Verträglichkeit</u> 1. Unerwünschte Ereignisse (UE) 2. Schwerwiegende UE (SUE) 3. UE, die zum Abbruch der Behandlung geführt haben 4. UE, die zu einer Dosismodifikation geführt haben 5. UE von besonderem klinischem Interesse (für Einreichungen in EU/ROW) 6. Immunvermittelte UE (IMAE) (für Einreichungen in den Vereinigten Staaten von Amerika) 7. Weitere UE von besonderem Interesse 8. Tod UE wurden nach Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.0 berichtet und nach Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 22.1 kodiert.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Angaben
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Unter der Annahme einer Screening-Ausfallrate von 25 % wurde erwartet, dass ca. 850 Patienten rekrutiert werden müssen, um 638 Patienten (319 pro Arm) im Verhältnis 1:1 zu randomisieren. Um die normale Häufigkeit der Gruppe mit günstigem Risiko beim mRCC zu repräsentieren, wurden die Patienten mit günstigem Risiko auf ca. 25 % begrenzt; somit sollten maximal 212 Patienten mit günstigem Risiko (106 pro Arm) rekrutiert werden, um 160 Patienten mit günstigem Risiko in einem 1:1-Verhältnis zu randomisieren. Der Rest der rekrutierten Patienten sollte ca. 478 randomisierte Patienten mit intermediärem/ ungünstigem Risiko ergeben (239 pro Arm). Das Gesamt-Alpha für diese Studie war 0,05 (zweiseitig). PFS wurde mit einem Alpha von 0,05 (zweiseitig), mit mindestens 95 % Power, ausgewertet. Es war keine Zwischenanalyse des PFS geplant. OS wurde auf einem 5 %-igen Signifikanzniveau (zweiseitig) mit einer Power von 80 % ausgewertet, unter Berücksichtigung von zwei geplanten formalen Zwischenanalysen zur Bewertung der Wirksamkeit. Für den primären Wirksamkeitsendpunkt PFS sind bei einem Verhältnis von 1:1 (Nivolumab + Cabozantinib : Sunitinib) 350 Ereignisse notwendig, um mit einer Power von mindestens 95 % ein Hazard Ration (HR) von 0,68 auf einem Signifikanzniveau von 5 % zu ermitteln. Dies entspricht einer 47 %-igen Erhöhung des medianen PFS, unter der Annahme eines medianen PFS von 18,2 Monaten für dem Nivolumab + Cabozantinib Arm und 12,4 Monaten für den Sunitinib Arm. Es wurde hochgerechnet, dass eine beobachtete HR von 0,811 oder weniger, die einer Verbesserung des medianen PFS um 2,89 Monate oder mehr entspricht (12,4 vs. 15,3 Monate), zu einer statistisch signifikanten Verbesserung des PFS für den Vergleich der Behandlungsarme führen würde. Für den sekundären Wirksamkeitsendpunkt OS sind 254 Ereignisse (d. h. Todesfälle) notwendig, um mit einer Power von mindestens 80 % ein HR von 0,70 auf einem Signifikanzniveau von 5 % zu ermitteln. Dies entspricht einer 43 %-igen Erhöhung des medianen OS, unter der Annahme eines medianen OS von 47,1 Monaten für dem Nivolumab + Cabozantnib Arm und 33 Monaten für den Sunitinib Arm. Es waren zwei formale Zwischenanalysen des OS geplant (siehe 7b). Es wurde hochgerechnet, dass eine beobachtete HR von 0,774 oder weniger, die einer Verbesserung des medianen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		OS um 9,6 Monate oder mehr entspricht (33 vs. 42,6 Monate), zum Zeitpunkt der finalen OS-Analyse mit 254 Todesfällen zu einer statistisch signifikanten Verbesserung des OS für den Vergleich der Behandlungsarme führen würde.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es waren zwei formale Zwischenanalysen des OS geplant: - Die erste Zwischenanalyse war zum Zeitpunkt der finalen PFS-Analyse geplant und es wurden 165 OS-Ereignisse wurden erwartet (65 % der angestrebten OS-Ereignisse für die finale Analyse). - Für den Fall, dass die erste Zwischenanalyse für das OS nicht statistisch signifikant war, wurde eine zweite Zwischenanalyse beim Erreichen von 211 Ereignissen (83 % der angestrebten OS-Ereignisse, die für die endgültige Analyse) geplant.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Zuteilung in die Behandlungs- bzw. Kontrollgruppe erfolgte über ein Interactive Response Technology (IRT) System, nachdem der Patient für geeignet befunden wurde.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung wurde mithilfe des Interactive Response Technology (IRT) Systems über permutierte Blöcke innerhalb jedes Stratums zentral vorgenommen. Zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie wurden Patienten nach folgenden Kriterien stratifiziert: 1. IMDC-Risikoprofil (0 [günstiges Risikoprofil] vs. 1-2 [intermediäres Risikoprofil] vs. 3-6 [ungünstiges Risikoprofil]) 2. PD-L1 Status (≥ 1 % vs. < 1 % oder unbestimmt) 3. Geographische Region (Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / West-Europa / Nord-Europa vs. Rest der Welt [ROW]).
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Zuteilung in die Behandlungs- bzw. Kontrollgruppe erfolgte verdeckt über ein IRT System nachdem der Patient für geeignet befunden wurde.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Pa-	Nach einer schriftlich eingeholten informierten Einverständniserklärung wurde eine personenbezogene Identifikationsnummer zugeteilt.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	tienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung wurde mithilfe des IRT-Systems zentral vorgenommen. Die Patienten wurden in einem Verhältnis von 1:1 zwischen beiden Behandlungsarmen randomisiert. Der Prüfarzt oder die von ihm beauftragte Person registriert den Patienten für die Aufnahme in die Studie, indem er die von Bristol Myers Squibb (BMS) festgelegten Aufnahmeverfahren befolgt. Nach der Aufnahme in das IRT werden die Patienten, die alle Zulassungskriterien erfüllt haben, einschließlich der Bestimmung der PD-L1-Expression in der Tumorprobe, die dem Zentrallabor vorgelegt und von diesem ausgewertet wurde, vor Beginn der Verabreichung der Studienmedikation mithilfe des IRT randomisiert.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Die Studie hat ein offenes Studiendesign mit einem verblindeten unabhängigen zentralen Review (BICR), welches die Scans zur Tumorbeurteilung aller randomisierten Patienten bewertete, um das Ansprechen gemäß RECIST v1.1 für die Analysen von PFS und ORR zu bestimmen. Damit waren a) die Patienten und b) diejenigen, die Behandlung durchführten, nicht verblindet. Die Beurteilung der Zielgrößen erfolgte für die Endpunkte PFS und ORR durch ein verblindetes unabhängiges zentrales Review. Unterschiedliche Dosierungsschemata und die Verwendung sowohl von Infusionen als auch von oralen Medikamenten in den beiden Studienarmen machen eine Verblindung der Studie für Patienten, Behandler – und teilweise auch – Personen, die die Zielgrößen beurteilten, nicht praktikabel. Die Behandlungszuweisungen wurden dem bioanalytischen Labor mitgeteilt, um unnötige Analysen von Proben zu minimieren. Das BICR bliebt bezüglich der Behandlungszuweisung verblindet. Das Studienteam nutzte die Auflistung der Daten auf Patientenebene nur für zur Erfüllung der Verantwortlichkeiten des Sponsors für die Routineüberwachung, Sicherheitsbewertung und Datenbereinigung in Übereinstimmung mit dem Datenüberprüfungsplan. BMS war gegenüber den aggregierten Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten verblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend
12	Statistische Methoden	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Wirksamkeit <u>Primärer Endpunkt:</u> Progressionsfreies Überleben (PFS) Der primäre Endpunkt PFS, bewertet durch BICR, wurde zwischen den beiden Behandlungsarmen unter Verwendung eines stratifizierten Log-Rank-Test mit einem zweiseitigen 0,05 Signifikanzniveau verglichen. Die Stratifizierungsfaktoren waren IMDC Risikoprofil (0 [günstiges Risikoprofil] vs. 1-2 [intermediäres Risikoprofil] vs. 3-6 [ungünstiges Risikoprofil]), PD-L1 Status (≥ 1 % vs. < 1 % oder unbestimmt) und geographische Region (Vereinigte Staaten von Amerika /Kanada/ West-Europa / Nord-Europa vs. Rest der Welt [ROW]). Die mediane Dauer des PFS sowie die zugehörigen 95 %-Konfidenzintervalle (KI) wurden für jeden Behandlungsarm unter Verwendung der Kaplan-Meier (KM)-Methode geschätzt. Die HR und die entsprechenden zweiseitigen 95 %-KI wurden unter Verwendung eines Cox-Regressions-Modell, mit den Behandlungsgruppen als einzelne Kovariable und den Stratifizierungsfaktoren entsprechend dem Vergleich des PFS, geschätzt. Es werden zweiseitige p-Werte berichtet. Zusätzlich werden umfangreiche Sensitivitätsanalysen durchgeführt. <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Gesamtüberleben (OS) Entsprechend dem hierarchischen Testverfahren ist für die formale Zwischenanalyse des OS unter allen randomisierten Patienten nur dann ein formaler Test geplant, wenn die formale Analyse des PFS unter allen randomisierten Patienten statistisch signifikant ist. Das OS wird zwischen den Behandlungsgruppen mittels eines stratifizierten Log-Rank-Tests verglichen. Die Stratifikationsfaktoren sind die gleichen, die auch bei der Analyse des PFS verwendet wurden. Zur Bestimmung des nominalen Signifikanzniveaus für die Interim- und finale Analyse wird die O'Brien und Fleming α-Funktion verwendet. Die stratifizierte HR zwischen den Behandlungsgruppen wird zusammen mit dem 100*(1-α) %-KI (adjustiert für die Interimanalyse) dargestellt. Für die OS-Analyse wird der zweiseitige p-Wert berichtet. Das OS wird mit der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Ein zweiseitiges 95 %-KI für das mediane OS in jeder Behandlungsgruppe wird mit der log-log-Transformationsmethode errechnet. Gesamtansprechrate (ORR)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Entsprechend dem hierarchischen Testverfahren ist für die formale Analyse der ORR unter allen randomisierten Patienten nur dann ein formaler Test geplant, wenn die formale Analyse des OS unter allen randomisierten Patienten statistisch signifikant ist. Die ORR-Schätzungen werden zusammen mit dem exakten zweiseitigen 95%-KI nach Clopper und Pearson für die einzelnen Behandlungsgruppen dargestellt. Zusätzlich werden auch die Dauer des objektiven Ansprechens (DoR) und Zeit bis zum Ansprechen (TTR) ausgewertet. Verträglichkeit: Die Bewertung der Verträglichkeit basiert auf der Inzidenz von UE, SUE, UE, die zum Abbruch der Behandlung führen, UE, die zu einer Dosismodifikation führen, UE von besonderem klinischem Interesse, immunvermittelte UE, weitere UE von besonderem Interesse und Todesfällen. Die Verwendung von immunmodulierenden Begleitmedikamenten wurde ebenfalls zusammengefasst. Darüber hinaus wurden klinische Labortests und die Immunogenität (d. h. die Entwicklung von Anti-Arzneimittel-Antikörpern) analysiert. Die Verträglichkeit wird zum Zeitpunkt der Analyse des primären Endpunkts analysiert. Deskriptive Statistiken zur Verträglichkeit werden auf Basis der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0 des National Cancer Institute (NCI) nach Behandlungsarm dargestellt. Alle kausalen UE, arzneimittelbezogenen UE, alle kausalen SUE und arzneimittelbezogenen SUE, immunvermittelten UE und UE von besonderem klinischem Interesse werden unter Verwendung des schwersten Grades gemäß den Kriterien der NCI CTCAE Version 4.0 nach Systemorganklasse und bevorzugtem Begriff tabellarisch erfasst. Die Laborparameter der Studie, einschließlich Hämatologie, Gerinnung, Chemie, Leberfunktion und Nierenfunktion, werden unter Verwendung des schwersten Grades gemäß den Kriterien der NCI CTCAE Version 4.0 zusammengefasst. <u>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (explorative Zielkriterien):</u> Die Analyse des FKSI-19 und des EQ-5D-3L beschränkt sich auf randomisierte Probanden in Arm A und Arm C, die eine Bewertung zu Studienbeginn und mindestens eine Bewertung nach der Studie haben. Geplante Analysen umfassen: - Die Anzahl der ausgefüllten Fragebögen, definiert als der Anteil der tatsächlich ausgefüllten Fragebögen an der erwarteten Anzahl (d. h. An-

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		zahl der Teilnehmer in Behandlung oder in der Nachbeobachtung), wird berechnet und für jeden Untersuchungszeitpunkt zusammengefasst. - Der Mittelwert und die mittlere Veränderung gegenüber dem Ausgangswert (sowohl für die Gesamt- als auch für die Subskalenwerte) zu jedem Beurteilungszeitpunkt wurden mit Hilfe der deskriptiven Statistik (N, Mittelwert, Standardabweichung (SD), Median, 25. und 75. Perzentile, Minimum, Maximum) zusammengefasst. - Für kategoriale Daten werden die Anzahl und der Prozentsatz der Patienten, die die jeweilige Frage beantworten, zu jedem Beurteilungszeitpunkt angegeben. Die Prozentsätze basierten auf der Anzahl der Teilnehmer, die zum Beurteilungszeitpunkt bewertet wurden. - Es wurden Zahlen dargestellt, die die mittlere Veränderung gegenüber dem Ausgangswert zusammenfassen und 95 %-KI enthalten. - Auflistung der PRO-Antworten nach Patienten zu jedem Beurteilungszeitpunkt.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Für die Endpunkte PFS, OS und ORR sind Subgruppenanalysen für die folgenden Merkmale a priori geplant: 1. Alter (< 65 oder ≥ 65 oder ≥ 75 oder ≥ 85, ≥ 65 und < 75 oder ≥ 75 und < 85 Jahre) 2. Geographische Region (Vereinigte Staaten von Amerika/Kanada/West-Europa/Nord-Europa, ROW) 3. Ethnische Zugehörigkeit (weiß, afroamerikanisch, asiatisch, andere, nicht berichtet) 4. Ethnizität (hispanisch und lateinamerikanisch, nicht hispanisch und lateinamerikanisch, nicht berichtet) 5. Geschlecht (männlich, weiblich) 6. Karnofsky performance status (100-90, < 90, nicht berichtet) 7. IMDC-Risikoprofil zu Studienbeginn (IRT) (0, 1-2, 3-6) 8. IMDC-Risikoprofil zu Studienbeginn (Case Report Form (CRF)) (0, 1-2, 3-6, nicht berichtet) 9. Zeit von der Erstdiagnose bis zur Randomisierung (< 1 Jahr, ≥ 1 Jahr, nicht berichtet) 10. L-Lactatdehydrogenase Level zu Studienbeginn (≤ 1,5×ULN, > 1,5×ULN, nicht berichtet) 11. Hämoglobin (< LLN, ≥ LLN, nicht berichtet) 12. Korrigiertes Kalzium (≤ 10 mg/dl, > 10 mg/dl, nicht berichtet) 13. Absolute Neutrophilenzahl (≤ ULN, > ULN, nicht berichtet)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		14. Thrombozytenzahl (≤ ULN, > ULN, nicht berichtet) 15. Alkalische Phosphatase zu Studienbeginn (< ULN, ≥ ULN, nicht berichtet) 16. Vorausgegangene Nephrektomie (ja, nein) 17. Vorausgegangene Strahlentherapie (ja, nein) 18. PD-L1+ Status basierend auf einem Grenzwert von 1 % (≥ 1 %, < 1 %, unbestimmt, nicht berichtet) 19. PD-L1+ Status basierend auf einem Grenzwert von 5 % (≥ 5 %, < 5 %, unbestimmt, nicht berichtet) 20. PD-L1+ Status basierend auf einem Grenzwert von 10 % (≥ 10 %, < 10 %, unbestimmt, nicht berichtet) 21. Sarkomatoide Merkmale (ja, nein, nicht berichtet) 22. Stadium bei Erstdiagnose (Stadium IV, nicht Stadium IV, nicht berichtet) 23. Knochenmetastasen (ja, nein) Für den Endpunkt Verträglichkeit sind folgende Subgruppenanalysen a priori geplant: 1. Alter (< 65 oder ≥ 65 oder ≥ 75 oder ≥ 85, ≥ 65 und < 75 oder ≥ 75 und < 85 Jahre) 2. Geographische Region (Vereinigte Staaten von Amerika/Kanada/West-Europa/Nord-Europa, ROW) 3. Ethnische Zugehörigkeit (weiß, afroamerikanisch, asiatisch, andere, nicht berichtet) 4. Geschlecht (männlich, weiblich)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Abbildung 261
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Randomisierte Patienten (ITT-Population): N = 651 (Einschließlich drittem Arm N = 701) - Nivolumab + Cabozantinib: N = 323 - Sunitinib: N = 328 - (Nivolumab + Cabozantinib + Ipilimumab: N = 50) b) Behandelte Patienten (ITT-Population): N = 640 - Nivolumab + Cabozantinib: N = 320 - Sunitinib: N = 320 c) Analysierte Patienten (ITT-Population): N = 651 - Nivolumab + Cabozantinib: N = 323 - Sunitinib: N = 328

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Keine Fortführung der Studienbehandlung zum Zeitpunkt des zweiten Datenschnitts vom 10.09.2020 <u>Nivolumab + Cabozantinib Arm:</u> - Keine Studienmedikation erhalten n = 3 - Fortschreiten der Erkrankung: n = 107 - Toxizität der Studienmedikation: n = 23 - Tod: n = 5 - UE oder schwerwiegendes UE ohne Zusammenhang mit dem Fortschreiten der Erkrankung: n = 15 - Wunsch des Patienten: n = 2 - Widerruf der Einwilligung: n = 4 - Nicht-Erfüllen der Studienkriterien: n = 1 - Maximaler klinischer Nutzen erreicht: n = 1 - Behandlung nach Protokoll abgeschlossen: n = 8 - Andere: n = 9 - Nicht berichtet: n = 1 <u>Sunitinib Arm:</u> - Keine Studienmedikation erhalten: n = 8 - Fortschreiten der Erkrankung: n = 169 - Toxizität der Studienmedikation: n = 28 - Tod: n = 5 - UE oder schwerwiegendes UE ohne Zusammenhang mit dem Fortschreiten der Erkrankung: n = 19 - Wunsch des Patienten: n = 7 - Widerruf der Einwilligung: n = 8 - Nicht-Erfüllen der Studienkriterien: n = 1 - Maximaler klinischer Nutzen erreicht: n = 0 - Behandlung nach Protokoll abgeschlossen: n = 0 - Andere: n = 10 - Nicht berichtet: n = 2 Studienabbruch <u>Nivolumab + Cabozantinib Arm: N = 99</u> - Tod: n = 80 - Widerruf der Einwilligung: n = 9 - Lost to Follow-up: n = 3 - Andere: n = 5 - Nicht berichtet: n = 2 <u>Sunitinib Arm: N = 129</u> - Tod: n = 100 - Widerruf der Einwilligung: n = 14 - Lost to Follow-up: n = 2 - Andere: n = 11

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		- Nicht berichtet: n = 2
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Der erste Patientenvisite (FPFV) fand am 22.08.2017 statt. Die Randomisierung erfolgte vom 11.09.2017 bis zum 14.05.2019. Die letzte betrachtete Patientenvisite erfolgte am 27.07.2020 (letzter Patientenvisite, LPLV, zweiter Datenschnitt). Datenbankschluss (DBL) des ersten Datenschnitts war am 30.03.2020. DBL des zweiten Datenschnitts war am 10.09.2020. Zum Zeitpunkt des DBL vom 10.09.2020 betrug die minimale und mediane Nachbeobachtungszeit etwa 16,0 bzw. 23,5 Monate.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie ist laufend.

a: nach CONSORT 2010.

Abkürzungen: AIDS: Erworbenes Immundefizienzsyndrom; AJCC: American Joint Committee on Cancer; ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; AXL: Growth arrest specific 6-Rezeptor; BICR: Verblindetes unabhängiges zentrales Review; BMS: Bristol-Myers Squibb; BOR: Bestes Gesamtansprechen; CR: Komplettes Ansprechen; CT: Computertomographie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; CTLA-4: Cytotoxic T-lymphocyte-associated Protein 4; DBL: Datenbankschluss; DoR: Dauer des objektiven Ansprechens; EQ-5D-3L: European Quality of Life 5 Dimensions-3 level questionnaire; EQ-5D VAS: European Quality of Life 5 Dimensions Visual Analogue Scale; EuroQoL: International research group European Quality of Life; FKSI: Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index; FKSI-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index-Disease-Related Symptom Subscale; FPFV: Erste Patientenvisite; HCG: Humanes Choriongonadotropin; HCV-RNA: Hepatitis C Ribonukleinsäure; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; HR: Hazard ratio; HRQoL: Gesundheitsbezogene Lebensqualität; IEC: Independent Ethics Committee; IHC: Immunhistochemisch; IMAE: Immunvermitteltes unerwünschtes Ereignis; IMDC: International Metastatic RCC Database Consortium; IRB: Institutional Review Board; IRT: Interactive Response Technology; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; KPS: Karnofsky performance status; LLN: Untergrenze des Normwerts; LPLV: Letzte Patientenvisite; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; MET: Hepatozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptorprotein; mRCC: Metastasiertes Nierenzellkarzinom; MRI: Magnetresonanztomographie; NCCN: National Comprehensive Cancer Network; NCI: National Cancer Institute; ORR: Gesamtansprechrate; OS: Gesamtüberleben; PD-L1: Programmed death-ligand 1; PFS: Progessionsfreies Überleben; PR: Partielles Ansprechen; PRO: Patientenberichtete Endpunkte; RCC: Nierenzellkarzinom; RECIST: Response evaluation criteria in solid tumors; RET: Rearranged during transfection; ROW: Rest der Welt; SD: Standardabweichung; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TTR: Zeit bis zum Ansprechen; UE: Unerwünschtes Ereignis; ULN: Obergrenze des Normwerts; VEGF: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor; ZNS: Zentralnervensystem.

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

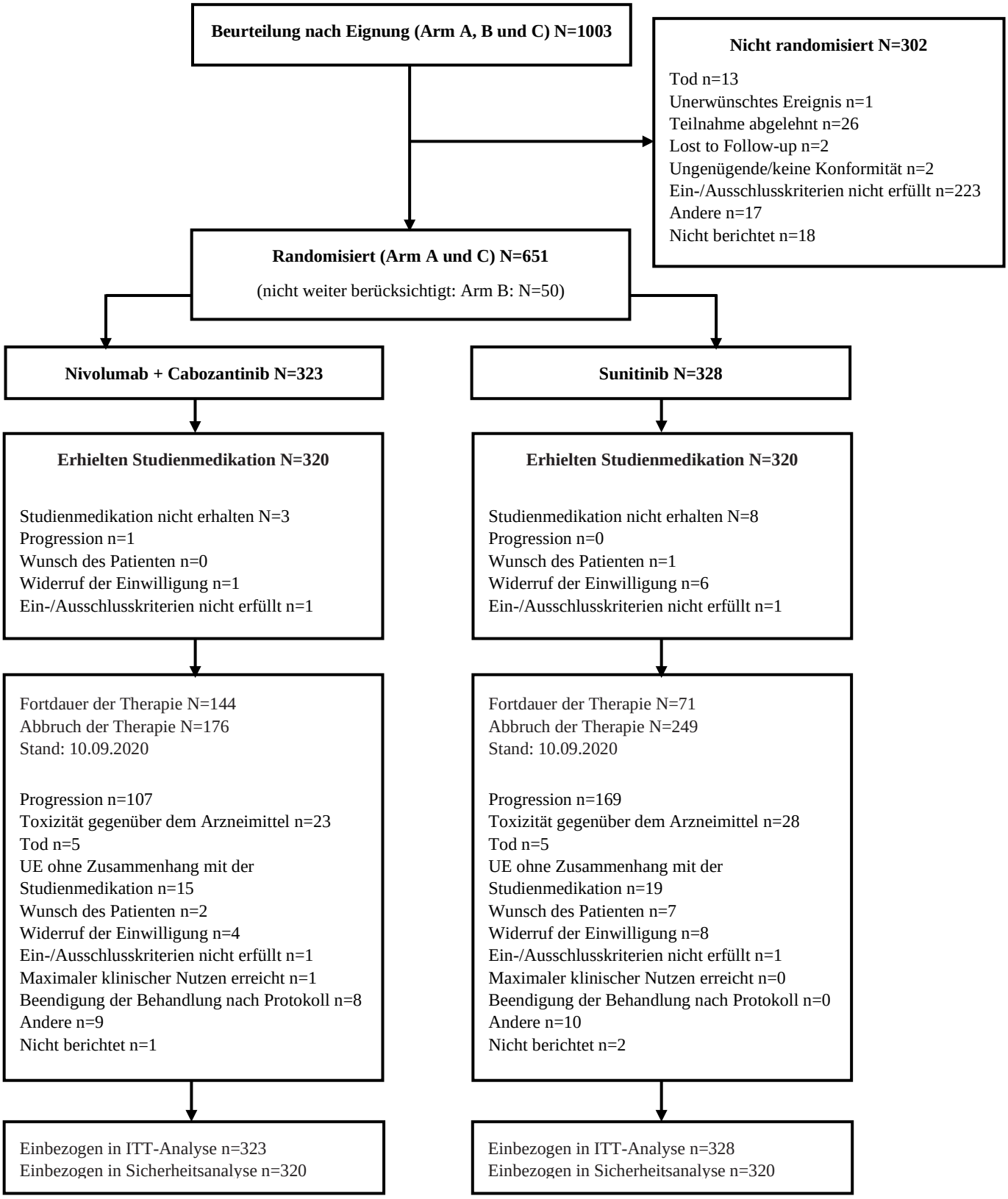


Abbildung 261: Flussdiagramm der Patientenpopulation der Studie CA2099ER (CheckMate 9ER)

Tabelle 4-158 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Keynote-426

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Die Studie KEYNOTE-426 hat den Titel: "A Phase III Randomized, Open-label Study to Evaluate Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination with Axitinib versus Sunitinib Monotherapy as a First-line Treatment for Locally Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC)". **Primärziele:** - Beurteilung des progressionsfreien Überlebens (PFS), bewertet durch BIRC gemäß der RECIST-Kriterien 1.1 unter Behandlung von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib im Vergleich zu Sunitinib - Beurteilung des Gesamtüberlebens (OS) unter Behandlung von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib im Vergleich zu Sunitinib **Sekundärziele:** - Beurteilung der Gesamtansprechrate (ORR), Dauer des Ansprechens (DoR) und der Krankheitskontrollrate (DCR), bewertet durch BICR gemäß RECIST-Kriterien 1.1 unter Behandlung von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib im Vergleich zu Sunitinib - Beurteilung der PFS-Rate bewertet durch BIRC gemäß der RECIST-Kriterien 1.1 nach 12, 18 und 24 Monaten; Beurteilung der OS-Rate nach 12, 18 und 24 Monaten - Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit unter Behandlung von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib im Vergleich zu Sunitinib - Beurteilung der Zeit bis zur Verschlechterung, bewertet durch FKSI-DRS unter Behandlung von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib im Vergleich zu Sunitinib - Beurteilung der Veränderungen des Longitudinal-Scores von Baseline bis 42 Wochen, gemessen mit der European Organization for the Research and Treatment of Cancer (EORTC) QLQ-C30 Skala für den globalen Gesundheitszustand/die Lebensqualität **Explorative Ziele:** - Beurteilung des PFS, der ORR, der DoR und der DCR bewertet durch BICR gemäß immunbedingten RESIST-Kriterien (irRECIST) unter Behandlung von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib im Vergleich zu Sunitinib

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		- Beurteilung des Nutzens bei Patienten unter Verwendung des European Quality of Life (EuroQol) EQ-5D-3L - Beurteilung der Pharmakokinetik von Pembrolizumab bei Patienten unter Behandlung von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib - Bestimmung molekularer (genomischer, metabolischer und/oder proteomischer) Faktoren für das Ansprechen oder die Resistenz auf die Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib, um neue prädiktive und pharmakodynamische Biomarker zu definieren und den Wirkmechanismus der Pembrolizumab/Axitinib-Kombination zu verstehen **Hypothese:** Die Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib zeigt eine Verbesserung des PFS und der ORR, bewertet durch BICR gemäß RECIST-Kriterien 1.1 und eine Verlängerung des OS im Vergleich zur Monotherapie mit Sunitinib bei nicht vorbehandelten Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Nierenzellkarzinom (mRCC).
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, nicht verblindete, multizentrische, aktiv kontrollierte Phase III-Studie Randomisierung im Verhältnis 1:1 auf die Behandlungsarme Pembrolizumab + Axitinib und Sunitinib Stratifizierung nach International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC) Risikoprofil (0 [günstiges Risikoprofil] vs. 1-2 [intermediäres Risikoprofil] vs. 3-6 [ungünstiges Risikoprofil]) und geographische Region (Nordamerika vs. Westeuropa vs. Rest der Welt)
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Es gab mehrere Protokoll-Änderungen: - Die Texte zu den Einschlusskriterien (1, 4, 5, 7, 9, 10, 11) und Ausschlusskriterien (2, 4, 6, 7, 8, 9, 12, 13, 14, 15, 17, 23, 24, 28) wurden für mehr Klarheit überarbeitet. - Bei Ausschlusskriterium 8 wurde „Übergangszellkarzinom des Urothelkrebs“ durch „oberflächlicher Blasenkrebs“ ersetzt. - Die Erhebung der Lebensqualität am Ende der Behandlung wurde ergänzt. Die Erhebung der Lebensqualität bei der Bildgebungs-Follow-up-Periode wurde gestrichen. - Der Zeitpunkt der Erhebung der Laborparameter (Prothrombinzeit/ International Normalized Ratio, Hämatologie, Chemie, Urinanalyse) und des Karnofsky Performance Status (KPS) nach dem 7.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Zyklus wurde von jedem zweiten Zyklus zu jedem Zyklus geändert. Die 12-te Protokolländerung beinhaltet folgende Punkte: - Revidierter Trigger für die Zeit der ersten Interimsanalyse von 50 % finalen OS-Ereignissen auf das Erreichen von 305 PFS-Ereignissen und 7 Monaten Mindestnachbeobachtungszeit. - Eine Interimsanalyse für PFS wurde hinzugefügt. - Das initiale α für PFS und OS wurde von 0,1 % bzw. 2,4 % auf 0,2 % bzw. 2,3 % geändert. - Die geschätzte Dauer der Studie wurde auf 44 Monate revidiert. - Die Berechnung der Power für PFS und OS wurde geändert, indem die tatsächliche Anzahl der randomisierten Probanden mit aktualisierten Medianannahmen im Kontrollarm basierend auf neuen Daten verwendet wurde. - Ein neues Sekundärziel wurde hinzugefügt: Beurteilung der PFS-Rate bewertet durch BIRC gemäß der RECIST-Kriterien 1.1 nach 12, 18 und 24 Monaten; Beurteilung der OS-Rate nach 12, 18 und 24 Monaten - Bei der Definition der Krankheitskontrollrate wurde die stabile Erkrankung in stabile Erkrankung von ≥ 6 Monaten geändert. - Die Schätzung für die Landmark-PFS-Raten und Landmark-OS-Raten wurden hinzugefügt. Die Zensierungsregeln für primäre und Sensitivitätsanalysen des PFS und DoR wurden aktualisiert. - Das Kriterium für Tier 2 Sicherheitsereignisse und die Liste der zusätzlichen Ereignisse, die als Tier 2 oder Tier 3 Sicherheitsereignisse zu betrachten sind, wurden aktualisiert.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> Teilnehmer müssen: 1) bereit und in der Lage sein, eine schriftliche Einverständniserklärung für die Studie abzugeben. Der Teilnehmer kann auch sein Einverständnis für zukünftige biomedizinische Forschung geben. Der Teilnehmer kann jedoch an der Hauptstudie teilnehmen, ohne an zukünftiger biomedizinischer Forschung teilzunehmen 2) am Tag der Unterzeichnung der Einverständniserklärung ≥ 18 Jahre alt sein 3) Die histologisch bestätigte Diagnose eines RCC mit klarzelliger Komponente mit oder ohne sarkomatoide Merkmale haben 4) Eine lokal fortgeschrittene/metastasierte (z. B. neu diagnostiziertes RCC im Stadium IV gemäß dem

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		American Joint Committee on Cancer) oder rezidivierende Erkrankung haben 5) Eine messbare Erkrankung basierend auf RECIST v1.1, festgestellt vom Prüfarzt/Radiologen des Prüfzentrums haben. Läsionen, die sich in einem zuvor bestrahlten Bereich befinden, gelten als messbar, wenn in diesen Läsionen eine Progression nachgewiesen wurde. 6) Keine vorherige systematische Therapie für fortgeschrittenes RCC erhalten haben 7) Eine archivierte Tumorgewebeprobe oder eine neu gewonnene Kern- oder Exzisionsbiopsie einer Tumorläsion zur Verfügung gestellt, falls erforderlich. Die Läsionen dürfen nicht vorher bestrahlt worden sein. Formalinfixierte, paraffineingebettete Gewebeblöcke sind Objektträgern vorzuziehen. 8) Einen Karnofsky-Performance-Status (KPS) ≥ 70 % innerhalb von 10 Tagen vor der Randomisierung haben 9) Teilnehmer, die eine knochenresorptive Therapie erhalten (einschließlich, aber nicht beschränkt auf Bisphosphonate oder RANK-L-Inhibitoren), müssen die Therapie mindestens 2 Wochen vor der Randomisierung begonnen haben 10) Nachweis einer adäquaten Organfunktion wie nachfolgend beschrieben und alle Screening-Labortests sollten innerhalb von 10 Tagen vor der Randomisierung durchgeführt werden: a. Hämatologisch: i. Absolute Neutrophilenzahl ≥ 1.500 /mm^3 oder ≥ $1{,}5\times10^9$ / L ii. Thrombozyten ≥ 100.000 / mm^3 oder ≥ 100×10^9 / L iii. Hämoglobin ≥ 9 g/dl oder ≥ 5,6 mmol/L – ohne eine Erythrozytentransfusion innerhalb von 2 Wochen vor dem Screening-Test b. Niere: i. Serumkreatinin ≤ 1,5×Obergrenze des Normalwertes (ULN) ODER berechnete Kreatinin-Clearance ≥ 40 ml/min bei Patienten mit Kreatinin Level > 1,5×institutionellem ULN ii. Urinprotein < 2+ durch Teststreifenurinanalyse; Wenn der Teststreifen ≥ 2+ ist, dann muss das 24-Stunden-Urinprotein < 2 g sein, oder das Urinprotein-Kreatinin-Verhältnis (UPC) muss < 2 sein c. Leber:

		i. Serum-Gesamtbilirubin ≤ 1,5×ULN ODER direktes Bilirubin ≤ ULN bei Patienten mit Gesamtbilirubin Level > 1,5 ULN ii. Aspartat-Aminotransferase und Alanin-Aminotransferase ≤ 2,5×ULN d. Gerinnung: i. International Normalized Ratio (INR) oder Prothrombinzeit (PT) ≤ 1,5×ULN, es sei denn, der Patient erhält eine Therapie mit Antikoagulanzien, solange INR oder PT im therapeutischen Bereich der beabsichtigten Verwendung von Antikoagulanzien liegen 11) Weibliche Patienten im gebärfähigen /reproduktiven Alter müssen innerhalb von 72 Stunden vor der Randomisierung einen negativen Urin- oder Serum-schwangerschaftstest aufweisen. Wenn der Urintest positiv ist oder nicht als negativ bestätigt werden kann, ist ein Serum-Schwangerschaftstest erforderlich. 12) Weibliche Patienten im gebärfähigen Alter müssen bereit sein, eine adäquate Methode der Empfängnisverhütung für den Verlauf der Studie bis 120 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation anzuwenden. Hinweis: Abstinenz ist akzeptabel, wenn dies der übliche Lebensstil und die bevorzugte Verhütungsmethode des Patienten ist. 13) Männliche Patienten im gebärfähigen Alter müssen sich verpflichten, eine adäquate Verhütungsmethode anzuwenden, beginnend mit der ersten Dosis der Studientherapie bis 120 Tage nach der letzten Dosis der Studientherapie. Hinweis: Abstinenz ist akzeptabel, wenn dies der übliche Lebensstil und die bevorzugte Verhütungsmethode des Patienten ist. <u>Ausschlusskriterien:</u> Der Patient muss von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen werden, wenn der Patient: 1) Derzeit an einer Studie mit einem Prüfpräparat teilnimmt, an einer solchen teilgenommen hat oder innerhalb von 4 Wochen vor der Randomisierung ein Prüfpräparat verwendet hat 2) Sich innerhalb von 4 Wochen vor der Randomisierung einer größeren Operation oder innerhalb von 2 Wochen vor der Randomisierung einer Strahlentherapie unterzogen hat oder sich nicht von UE aufgrund einer früheren Behandlung erholt hat (d. h. ≤ Grad 1 oder bei Studienbeginn) 3) Eine vorherige Behandlung mit einem Anti-PD-1- oder PD-L1- oder PD-L2-Wirkstoff oder einem Antikörper, der auf andere immunregulatorische Rezeptoren oder Mechanismen abzielt, erhalten hat. Beispiele für solche Antikörper sind unter anderem Antikörper gegen IDO, PD-L1, IL-2R und GITR.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		4) Eine vorherige Therapie mit VEGF/VEGFR oder mTOR- gerichteten Wirkstoffen erhalten hat. Hinweis: Eine vorherige (neo)adjuvante Therapie mit diesen zielgerichteten Wirkstoffen ist akzeptabel, wenn sie > 12 Monate vor der Randomisierung abgeschlossen wurde. 5) Eine Vorgeschichte von schweren Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. generalisierter Hautausschlag /Erythema, Hypotonie, Bronchospasmus, Angioödem oder Anaphylaxie) auf Axitinib oder Sunitinib hat 6) Eine diagnostizierte Immundefizienz hat ODER eine systemische Steroidtherapie, die die physiologische Kortikosteroiddosis übersteigt, erhält oder eine andere Form der immunsuppressiven Therapie innerhalb von 7 Tagen vor der Randomisierung erhält, außer im Fall von Metastasen des zentralen Nervensystems (ZNS) 7) Eine aktive Autoimmunerkrankung hat, die eine systemische Behandlung innerhalb der letzten 2 Jahre erfordert (d. h. mit Verwendung von krankheitsmodifizierenden Mitteln, Kortikosteroiden oder immunsuppressiven Medikamenten) ODER mit einer dokumentierten Vorgeschichte von klinisch schweren Autoimmunerkrankungen 8) Eine bekannte zusätzliche bösartige Erkrankung hat, die in den letzten 3 Jahren fortgeschritten ist oder eine aktive Behandlung erfordert hat. Hinweis: Basalzellkarzinom der Haut, Plattenepithelkarzinom der Haut, oberflächliches Blasenkarzinom oder Carcinoma in situ wie Brustkrebs in situ sind akzeptabel, wenn sie einer potenziell kurativen Therapie unterzogen wurden. 9) Eine bekannte aktive ZNS Metastasen und/oder karzinomatöse Meningitis hat. Patienten mit zuvor behandelten Hirnmetastasen können teilnehmen, wenn sie radiologisch stabil sind, also ohne den Nachweis einer Progression innerhalb von mindestens 4 Wochen (festgestellt durch eine wiederholte bildgebende Verfahren in der Screening Phase), klinisch stabil sind und ohne die Notwendigkeit einer Steroidbehandlung für mindestens 14 Tage vor Randomisierung sind. 10) Eine (nicht-infektiöse) Pneumonitis in der Vorgeschichte hat, die Steroide erforderte, oder eine aktuelle Pneumonitis hat 11) Eine aktive Infektion hat, die eine systemische Therapie erfordert 12) Eine bekannte Anamnese einer Infektion mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) (HIV 1 und/ oder 2 Antikörper) hat. Hinweis: Ein HIV 1 und/ oder 2 Antikörpertest ist erforderlich, wenn der Prüfer den begründeten Verdacht hat, dass der Patient

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		eine HIV-Infektion hat, oder wenn dies anderweitig gemäß den lokalen Richtlinien vorgeschrieben ist. 13) Eine bekannte Vorgeschichte von Hepatitis B (z. B. Hepatitis-B-Oberflächenantigen [HBsAg] reaktiv) oder eine bekannte aktive Hepatitis C (z. B. wird HCV-RNA [qualitativ] nachgewiesen) hat. Hinweis: Der HCV-RNA-Test ist in den Ländern nicht erforderlich, in denen der lokale Behandlungsstandard nur den Hepatitis-C-Antikörpertest als Nachweis des Hepatitis-C-Status verwendet. 14) Innerhalb von 30 Tagen vor der Randomisierung einen Lebendvirus-Impfstoff erhalten hat. 15) Eine klinisch signifikante gastrointestinale (GI) Anomalie hat, einschließlich: a. Malabsorption, totale Magenresektion oder ein anderer Zustand, der die Absorption von oral eingenommenen Medikamenten beeinträchtigen könnte b. Aktive gastrointestinale Blutungen, nachgewiesen durch Hämatemesis, Hämatochezie oder Meläna in den letzten 3 Monaten ohne Nachweis einer Auflösung, dokumentiert durch Endoskopie oder Koloskopie c. Intraluminale metastatische Läsion mit Verdacht auf Blutung, entzündliche Darmerkrankung, Colitis ulcerosa oder andere GI-Erkrankungen, die mit einem erhöhten Perforationsrisiko verbunden sind 16) Ein herzfrequenzkorrigiertes QT-Intervall (QTc) ≥ 480 Millisekunden hat 17) Eine Vorgeschichte mit einer der folgenden kardiovaskulären Erkrankungen innerhalb von 12 Monaten vor der Randomisierung hat: a. Myokardinfarkt b. Instabile Angina pectoris c. Angioplastie oder Stenting am Herzen d. Koronare/periphere Arterienbypass-Transplantation e. Kongestive Herzinsuffizienz der Klasse III oder IV gemäß New York Heart Association f. Zerebrovaskulärer Unfall oder transitorische ischämische Attacke 18) Eine Vorgeschichte von tiefer Venenthrombose oder Lungenembolie innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening hat 19) Eine schlecht kontrollierte Hypertonie hat, definiert als systolischer Blutdruck ≥ 150 mm Hg und/oder diastolischer Blutdruck ≥ 90 mm Hg. Hinweis: Die Messung des Screening-Blutdrucks basiert auf dem Durchschnitt von 3 Messwerten, die mindestens 2 Minuten auseinander liegen. Patienten mit einem anfänglichen Screening-Blutdruck ≥ 150/90 mmHg

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		können mit blutdrucksenkenden Medikamenten behandelt werden, um einen gut kontrollierten Status zu erreichen, und sind teilnahmeberechtigt, wenn der neu gemessene systolischer Blutdruck / diastolischer Blutdruck < 150/90 mmHg beträgt. 20) Anzeichen einer unzureichenden Wundheilung hat 21) Eine aktive Blutungsstörung oder eine andere Vorgeschichte mit signifikanten Blutungsepisoden innerhalb von 30 Tagen vor der Randomisierung hat 22) Hämoptysen innerhalb von 6 Wochen vor der Randomisierung hat 23) Aktuelle Anwendung (innerhalb von 7 Tagen vor der Randomisierung) oder voraussichtlicher Bedarf an einer Behandlung mit Arzneimitteln oder Lebensmitteln hat, die bekanntermaßen starke Cytochrom P450 (CYP3A4/5)-Inhibitoren sind, einschließlich, aber nicht beschränkt auf Atazanavir, Clarithromycin, Indinavir, Itraconazol, Ketoconazol, Nefazodon, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir, Telithromycin, Troleandomycin, Voriconazol und Grapefruit oder Grapefruitsaft. Hinweis: Die topische Anwendung dieser Medikamente, wie z. B. 2 %ige Ketoconazol-Creme, ist erlaubt. 24) Aktuelle Anwendung (innerhalb von 7 Tagen vor der Randomisierung) oder voraussichtlicher Bedarf an einer Behandlung mit Medikamenten hat, die bekanntermaßen starke CYP3A4/5-Induktoren sind, einschließlich, aber nicht beschränkt auf Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Rifabutin, Rifampin und Johanniskraut; oder Medikamente, die bekanntermaßen ein proarrhythmisches Potenzial haben 25) Eine Vorgeschichte oder aktuelle Anzeichen einer Erkrankung, Therapie oder Laboranomalie hat, die die Ergebnisse der klinischen Prüfung verfälschen, die Teilnahme des Patienten während der gesamten Dauer der klinischen Prüfung beeinträchtigen könnte oder deren Teilnahme nach Ansicht des behandelnden Prüfers nicht im besten Interesse des Patienten ist 26) Eine bekannte psychiatrische Störung oder einen Substanzmissbrauch hat, welche die Teilnahme an der Studie beeinträchtigen würden 27) Eine vorherige Organtransplantation hat 28) Schwanger ist oder stillt oder erwartet, innerhalb der geplanten Dauer der Studie, beginnend mit dem Screening-Besuch bis 120 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung, schwanger zu werden oder Kinder zu zeugen
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie ist multizentrisch und wurde an 129 Zentren in 16 Ländern durchgeführt: Brasilien, Deutschland, Frankreich, Irland, Japan, Kanada, Polen, Russland,

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Spanien, Südkorea, Taiwan, Tschechische Republik, Ukraine, Ungarn, Großbritannien und USA
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Parallel-armige Studie mit folgenden Interventionen: <u>Intervention: Pembrolizumab + Axitinib-Arm:</u> Behandlung mit Pembrolizumab 200 mg i.v. alle drei Wochen in Kombination mit Axitinib 5 mg oral zweimal pro Tag für maximal 35 Zyklen (max. zwei Jahre) <u>Kontrolle: Sunitinib-Arm:</u> Behandlung mit Sunitinib 50 mg oral einmal pro Tag für vier aufeinander folgende Wochen, gefolgt von einer 2-wöchigen Behandlungsunterbrechung
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<u>Wirksamkeit</u> Primäre Endpunkte: 1. Progressionsfreies Überleben (PFS), bewertet durch BICR, definiert als Zeit zwischen Randomisierung und Krankheitsprogression nach RECIST-Kriterien (Version 1.1) oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt 2. Gesamtüberleben (OS), definiert als Zeit zwischen Randomisierung und Tod jeglicher Ursache Sekundäre Endpunkte: 1. Gesamtansprechrate (ORR), bewertet durch BICR nach RECIST-Kriterien (Version 1.1), definiert als Anteil der Patienten mit komplettem Ansprechen (CR) oder partiellem Ansprechen (PR) 2. Dauer des objektiven Ansprechens (DOR), definiert als die Zeit zwischen dem ersten bestätigten dokumentierten Ansprechen (CR oder PR, bewertet durch BICR nach RECIST-Kriterien [Version 1.1]) und dem zuerst dokumentierten Fortschreiten der Erkrankung (gemäß RECIST 1.1) oder dem Tod aufgrund jeglicher Ursachen, je nachdem, was zuerst auftritt 3. PFS-Rate bewertet durch BIRC gemäß den RECIST-Kriterien (Version 1.1) nach 12, 18 und 24 Monaten; OS-Rate nach 12, 18 und 24 Monaten 4. Krankheitskontrollrate (DCR), definiert als der Prozentsatz der Probanden, die eine CR, PR oder stabiler Erkrankung von ≥ 6 Monaten erreicht haben, basierend auf den Bewertungen durch BICR gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		5. Zeit bis zur Verschlechterung, bewertet durch FKSI-DRS 6. Veränderungen des Longitudinal-Scores von Baseline bis 42 Wochen, gemessen mit der European Organization for the Research and Treatment of Cancer (EORTC) QLQ-C30 Skala für den globalen Gesundheitszustand/die Lebensqualität 7. Sicherheit und Verträglichkeit UE wurden nach Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.0 berichtet
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Ein neues Sekundärziel wurde hinzugefügt: Beurteilung der PFS-Rate bewertet durch BICR gemäß der RECIST-Kriterien 1.1 nach 12, 18 und 24 Monaten; Beurteilung der OS-Rate nach 12, 18 und 24 Monaten. Da die Studie eine neuartige Kombination einschließlich Immuntherapie untersucht, sind Landmark-Analysen zum PFS und OS wichtig, um den Verlauf zu vergleichen und das Ende der Kurve zu charakterisieren.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Der Stichprobenumfang war für 840 geplant, aber die folgenden Power-Berechnungen basieren auf der tatsächlichen endgültigen Anzahl der randomisierten Probanden (N = 861). Für den Endpunkt PFS hat die Studie, basierend auf einer Zielgröße von 487 PFS-Ereignissen und einer Interimsanalyse (IA) bei ca. 75 % der Zielgröße an Ereignissen, eine Power von ~99%, um eine HR von 0,60 (Pembrolizumab+Axitinib-Kombination gegenüber Sunitinib) bei α =0,2 % (1-seitig) nachzuweisen. Die Berechnung geht von einer HSD α-Spending-Funktion mit γ=-2 aus, um die gesamte Typ-I-Fehlerrate für diesen Endpunkt bei 0,2 % (1-seitig) zu kontrollieren. Die Zielgrößen der PFS-Ereignisse für die erste Zwischen- und Endanalyse werden auf 22 bzw. 31 Monate projiziert. Für den OS-Endpunkt, basierend auf einer Zielgröße von 404 finalen OS-Ereignissen und 2 Interimsanalysen (mit ca. 48 % der finalen OS-Ereignisse bei IA1 und 74 % der finalen OS-Ereignisse bei IA2), hat die Studie eine Power von ca. 80 %, um eine HR von 0,75 bei einem Gesamt-Alpha-Niveau von 2,3 % (1-seitig) nachzuweisen. Die Berechnung geht davon aus, dass eine lineare α-Spending-Funktion mit einem festen α-Spending von 0,0001 bei IA1 und das restliche α-Spending durch eine HSD α-Spending-Funktion mit γ=-4 approximiert wird, um die gesamte Typ-I-Fehlerrate für diesen Endpunkt auf 2,3 % (1-seitig) zu kontrollieren. Die Zielgrößen der OS-Ereignisse werden auf 43 Monate nach Beginn der Studie projiziert. Die Zielgrößen der OS-Ereignisse für die erste und zweite Zwischenanalyse werden auf 2,2 Monate bzw. 31 Monate projiziert. Die obigen Berechnungen gehen von einer Exponentialverteilung mit einem Median von 13 Monaten für das

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		PFS bzw. einem Median von 33 Monaten für das OS für die Kontrollgruppe aus, einer jährlichen Dropout-Rate von 10 % für das PFS und 1 % für das OS sowie einer Rekrutierungszeit von 15 Monaten, mit einem monatlichen Zugang von 40 bis 60 Patienten in den ersten 3 Monaten und einem monatlichen Zugang von ~60 Patienten nach den ersten 3 Monaten.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Der Zweck der ersten Zwischenanalyse ist die Durchführung der Zwischenprüfung der Wirksamkeit auf die beiden Endpunkte PFS und OS. Der IA1-Daten-Cutoff soll erfolgen, wenn mindestens 305 PFS-Ereignisse aufgetreten sind und alle Patienten mindestens 7 Monate nach Randomisierung nachbeobachtet worden sind. Ein Minimum von 305 PFS-Ereignissen gewährleistet eine Power von mindestens 90 % für die PFS-Analyse bei IA1. Basierend auf der Erfüllung dieser beiden Kriterien für IA1 wird auf der Grundlage der Modellannahmen projiziert, dass IA1 etwa 22 Monate nach Studienbeginn mit etwa 365 PFS-Ereignissen eintritt. Für den unerwarteten Fall, dass es weniger als 305 PFS-Ereignisse gibt, wenn alle Probanden die Möglichkeit hatten, für mindestens 7 Monate nach Randomisierung nachbeobachtet zu werden, wird die Zwischenanalyse verschoben, bis 305 PFS-Ereignisse aufgetreten sind. Die zweite Zwischenanalyse dient dazu, die finale Analyse für den Endpunkt PFS durchzuführen, wenn die Überlegenheit des PFS in der ersten Zwischenanalyse nicht nachgewiesen werden konnte, und ist die zweite Zwischenanalyse für den Endpunkt OS. Sie wird durchgeführt, wenn ca. 74 % der endgültigen erforderlichen OS-Ereignisse (oder 299 Todesfälle) aufgetreten sind, was nach 31 Monaten ab Studienbeginn erwartet wird. Es wird erwartet, dass zu diesem Zeitpunkt 487 PFS-Ereignisse akkumuliert werden. Eine vorzeitiger Studienabbruch erfolgt aufgrund der unten aufgeführten Kriterien: 1) Ein vorzeitiger Abbruch der Studie wegen Futility oder Sicherheit kann auf Empfehlung des externen Data Monitoring Commitees (eDMC) 2) Die Qualität oder Quantität der Datenerfassung ist ungenau oder unvollständig 3) Schlechte Einhaltung des Protokolls und der regulatorischen Anforderungen 4) Das Auftreten oder der Schweregrad einer unerwünschten Reaktion auf Arzneimittel in dieser oder anderen Studien deutet auf eine potenzielle Gesundheitsgefährdung der Patienten 5) Pläne, die Entwicklung des Studienmedikaments zu modifizieren oder abzubrechen 6) Falls der Sponsor beschließt, das Studienmedikament nicht mehr zur Verfügung zu

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		stellen, wird dies rechtzeitig mitgeteilt, damit die Behandlung der Patienten entsprechend angepasst werden kann
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Zuteilung in die Behandlungs- bzw. Kontrollgruppe erfolgte zentral über ein interaktives Sprachdialogsystem / integriertes Web-Response-System (IVRS/IWRS).
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Patienten wurden bei der Randomisierung nach folgenden Kriterien stratifiziert: IMDC Risikoprofil (günstiges vs. intermediäres vs. ungünstiges) und Geographische Region (Nordamerika vs. Westeuropa vs. Rest der Welt)
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Zuteilung in die Behandlungs- bzw. Kontrollgruppe erfolgte zentral über ein interaktives Sprachdialogsystem / integriertes Web-Response-System (IVRS/IWRS) im Verhältnis 1:1.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung wurde mithilfe des IVRS/IWRS-Systems zentral vorgenommen. Die Patienten wurden in einem Verhältnis von 1:1 zwischen beiden Behandlungsarmen randomisiert.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Die Studie hat ein offenes Studiendesign mit einem verblindeten unabhängigen zentralen Review (BICR), welches die Scans zur Tumorbeurteilung aller randomisierten Patienten bewertete, um das Ansprechen gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1) für die Analysen von PFS und ORR zu bestimmen. Damit waren a) die Patienten und b) diejenigen, die Behandlung durchführten, nicht verblindet. Die Beurteilung der Zielgrößen erfolgte für die Endpunkte PFS und ORR durch BICR.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<u>Primäre Endpunkte:</u> Progressionsfreies Überleben (PFS) Die primären Hypothesen für PFS, bewertet durch BICR gemäß der RECIST-Kriterien 1.1, wird durch den Verg-

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		leich von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib zu Sunitinib mittels eines stratifizierten Log Rank-Tests evaluiert. Die Schätzung der Hazard Ratio und die entsprechenden 95 %-Konfidenzintervalle (KI) werden mit einem stratifizierten Cox-Regressionsmodell, mit der Efron-Methode der Behandlung von Gleichheit, durchgeführt. Die Ereignisraten über die Zeit werden innerhalb jeder Behandlungsgruppe mit der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Zur Stratifizierung werden die für die Randomisierung verwendeten Stratifikationsfaktoren angewendet. Zusätzlich werden Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Gesamtüberleben (OS) Die primären Hypothesen für OS wird durch den Vergleich von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib zu Sunitinib mittels eines stratifizierten Log Rank-Tests evaluiert. Die Schätzung der Hazard Ratio und die entsprechenden 95 %-Konfidenzintervalle (KI) werden mit einem stratifizierten Cox-Regressionsmodell, mit der Efron-Methode der Behandlung von Gleichheit, durchgeführt. Die Ereignisraten über die Zeit werden innerhalb jeder Behandlungsgruppe mit der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Zur Stratifizierung werden die für die Randomisierung verwendeten Stratifikationsfaktoren angewendet. Zusätzlich werden Sensitivitätsanalysen durchgeführt. <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Objektive Ansprechrate (ORR) Für den Vergleich der objektiven Ansprechraten zwischen den Behandlungsarmen wird die stratifizierte Methode von Miettinen und Nurminen verwendet. Es wird ein 95%-KI für den Unterschied der Ansprechraten zwischen den Behandlungsarmen angegeben. Die für die Randomisierung verwendeten Stratifikationsfaktoren werden für die Analyse verwendet. Dauer des Ansprechens (DoR) Die nicht-parametrische Kaplan-Meier-Methode wird verwendet, um die DoR-Kurve in jeder Behandlungsgruppe zu schätzen; Schätzungen des Prozentsatzes der Probanden, die noch ansprechen, und 95%-KIs zu bestimmten Zeitpunkten der Dauer werden angegeben. Krankheitskontrollrate (DCR) Für den Vergleich der DCR zwischen den Behandlungsarmen wird die stratifizierte Methode von Miettinen und Nurminen verwendet. Es wird ein 95%-KI für den Unterschied der Ansprechraten zwischen den Behandlungsarmen angegeben. Die für die Randomisierung verwen-

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		deten Stratifikationsfaktoren werden für die Analyse verwendet. Verträglichkeit Verträglichkeit wird durch die klinische Überprüfung aller relevanten Parameter, einschließlich UEs, Labortests und Vitalparameter, in der Sicherheits-Population, die alle randomisierten Patienten umfasste, die eine oder mehrere Dosen der Studienbehandlung erhielten, beurteilt. Alle UE werden unter Verwendung des schwersten Grades gemäß den Kriterien der National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) Version 4.0 erfasst.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Für primäre Endpunkte (PFS, OS) sind Subgruppenanalysen für die folgenden Merkmale a priori geplant: • IMDC-Risikoprofil (günstig vs. intermediär vs. ungünstig; günstig vs. intermediär und ungünstig) • Geographische Region (Nordamerika vs. Westeuropa vs. Rest der Welt) • PD-L1-Status (kombinierter positiver Score [CPS] < 1 vs. CPS ≥ 1) • Alter (< 65 vs. ≥ 65) • Geschlecht (männlich vs. weiblich) • Ethnische Zugehörigkeit (weiß vs. nicht-weiß)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Abbildung 262
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Randomisierte Patienten (ITT-Population): N = 861 Pembrolizumab + Axitinib: N = 432 Sunitinib: N = 429 b) Behandelte Patienten (ITT-Population): N = 854 Pembrolizumab + Axitinib: N = 429 Sunitinib: N = 425 c) Analysierte Patienten (ITT-Population): N = 861 Pembrolizumab + Axitinib: N = 432 Sunitinib: N = 429
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Keine Fortführung der Studienbehandlung zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 06.01.2020 <u>Pembrolizumab + Axitinib Arm:</u> - Keine Studienmedikation erhalten: n = 3 - Zwei Jahre Therapie mit Pembrolizumab abgeschlossen: n = 19 - Fortschreitung der Erkrankung: n = 181 - Unerwünschte Ereignisse: n = 78

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		- Wunsch des Patienten: n = 18 - Klinische Progression: n = 16 - Entscheidung des Prüfarztes: n = 8 - Komplettes Ansprechen: n = 7 - Nicht studienbedingte Krebstherapie: n = 2 - Medikament ausgeschlossen: n = 1 - Nicht-Erfüllen der Studienkriterien: n = 1 <u>Sunitinib Arm:</u> - Keine Studienmedikation erhalten: n = 4 - Fortschreitung der Erkrankung: n = 218 - Unerwünschte Ereignisse: n = 69 - Wunsch des Patienten: n = 24 - Klinische Progression: n = 21 - Entscheidung des Prüfarztes: n = 14 - Nicht-Erfüllen der Studienkriterien: n = 2 - Komplettes Ansprechen: n = 1
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Randomisierung erfolgte vom 24.10.2016 bis zum 24.01.2018. Datenschnitt 1: 24.08.2018 Datenschnitt 2: 02.01.2019 Datenschnitt 3: 06.01.2020 Zum Zeitpunkt des Datenschnitt 3 vom 06.01.2020 betrug die mediane Nachbeobachtungszeit 30,6 Monate.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie ist laufend.

a: nach CONSORT 2010.

Abkürzungen: BICR: Verblindetes unabhängiges zentrales Review (blinded independent central review); CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; CPS: Kombinierter positiver Score; CR: Komplettes Ansprechen (complete response); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DCR: Krankheitskontrollrate; DoR: Dauer des objektiven Ansprechens (duration of response); eDMC: external Data Monitoring Committee; EORTC: European Organization for the Research and Treatment of Cancer; EQ-5D-3L: European Quality of Life 5 Dimensions-3 level questionaire; EuroQol: International research group European Quality of Life; FKSI-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-Disease-Related Symptom Subscale; HCV: Hepatitis-C-Virus; HCV-RNA: Hepatitis C Ribonukleinsäure; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; HR: Hazard ratio; IA: Interimsanalyse; i.v.: intravenös; HSD: Hwang-Shih-DeCani; IMDC: International Metastatic RCC Database Consortium; INR: International normalized ratio; irRECIST: immune-related Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; ITT: Intention to treat; IVRS: Interactive voice response system; KI : Konfidenzintervall; KPS: Karnofsky performance status; NCI: National Cancer Institute; mRCC: Metastasiertes Nierenzellkarzinom; ORR: Gesamtansprechrate (overall response rate); OS: Gesamtüberleben (overall survival); PD-L1: Programmed death-ligand 1; PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression free survival); PR: Partielles Ansprechen (partial response); QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RCC: Nierenzellkarzinom (Renal cell carcinoma); RECIST: Response evaluation criteria in solid tumors; SBP: Systolic blood pressure; UE: Unerwünschtes Ereignis; ULN: Obergrenze des Normwerts (upper limit of

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
normal); VEGFR: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor-Rezeptor; VEGF: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor; ZNS: Zentralnervensystem.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

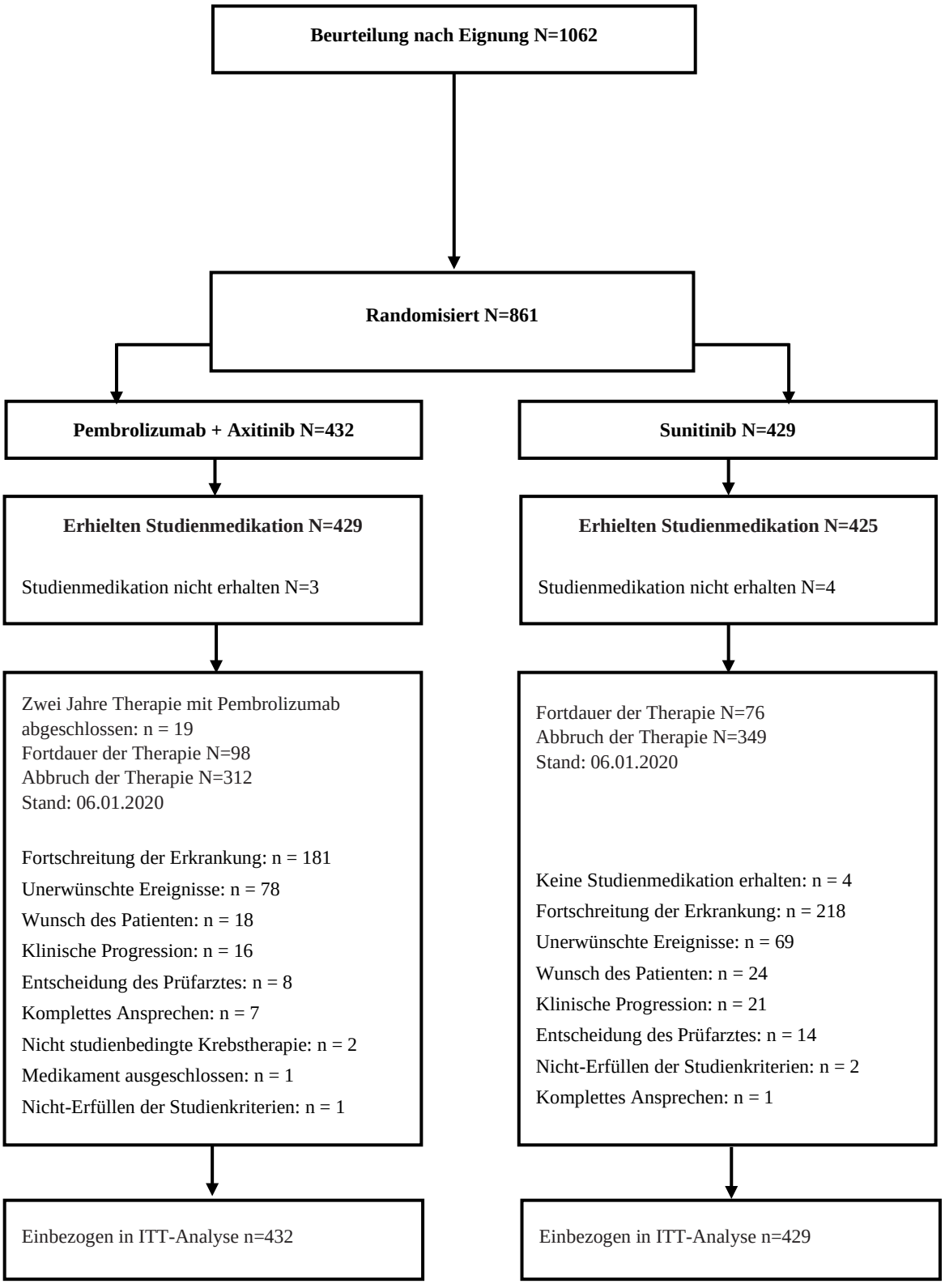


Abbildung 262: Flussdiagramm der Patientenpopulation der Studie Keynote-426

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.

- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C …) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-159 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CA2099ER (CheckMate 9ER)

Studie: CA2099ER (CheckMate 9ER)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
CA2099ER (CheckMate 9ER) Clinical Study Report	CSR

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Studie CA2099ER ist eine randomisierte, aktiv kontrollierte, nicht verblindete Studie. (CSR)

1.
für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.
für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie, in der die Patienten bezüglich der Gruppenzuteilung nicht verblindet waren. Unterschiedliche Dosierungsschemata und die Verwendung sowohl von Infusionen als auch von oralen Medikamenten in den beiden Studienarmen machen eine Verblindung der Studie nicht praktikabel. (CSR)

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie, in der die Prüfärzte bezüglich der Gruppenzuteilung nicht verblindet waren. Ein unabhängiges zentrales Review (BICR), welches das progressionsfreie Überleben und das Gesamtansprechen beurteilte, war bezüglich der Gruppenzuteilung verblindet. (CSR)

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential wird unter Betrachtung der Kriterien 1–5 als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtüberleben (OS)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie, in der die Prüfärzte bezüglich der Gruppenzuteilung nicht verblindet waren. Da der Endpunkt Gesamtüberleben jedoch anhand des objektiv feststellbaren Ereignisses Tod bewertet wurde, wird hier dennoch nicht von einer Beeinflussbarkeit der Ergebnisse durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit ausgegangen. (CSR)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Unter Betrachtung der endpunktspezifischen und endpunktübergreifenden Aspekte wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben (PFS)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Ein verblindetes unabhängiges zentrales Review (BICR) beurteilte die Scans zur Tumorbeurteilung aller randomisierten Patienten, um das Ansprechen gemäß RECIST v1.1 für die Analysen von PFS zu bestimmen. (CSR)

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Unter Betrachtung der endpunktspezifischen und endpunktübergreifenden Aspekte wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Gesamtansprechen (ORR)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Ein verblindetes unabhängiges zentrales Review (BICR) beurteilte die Scans zur Tumorbeurteilung aller randomisierten Patienten, um das Ansprechen gemäß RECIST v1.1 für die Analysen von ORR zu bestimmen. (CSR)

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Unter Betrachtung der endpunktspezifischen und endpunktübergreifenden Aspekte wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft.

Endpunkt: European Quality of Life 5 Dimensions-3 level questionnaire (EQ-5D-3L)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie, in der die Patienten und die Prüfärzte bezüglich der Gruppenzuteilung nicht verblindet waren. (CSR)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In die Analyse gingen alle Studienteilnehmer ein, die eine Bewertung zu Studienbeginn und mindestens eine Bewertung nach Studienbeginn hatten. Die Auswertung wurde basierend auf der PRO-ITT Population durchgeführt. Diese beinhaltet 300 Patienten im Cabozantinib + Nivolumab Arm und 286 Patienten im Sunitinib Arm. Basierend auf der PRO-ITT Population betrugen die Rücklaufquoten 99,3 % im Cabozantinib + Nivolumab Arm und 98,3 % im Sunitinib Arm. Die Erhebungen fanden über den gesamten Behandlungszeitraum, 30 und 100 Tage nach Behandlungsende und danach alle drei Monate statt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Behandlungszyklen in den beiden Studienarmen dauern unterschiedlich lang, zwei Wochen im Cabozantinib + Nivolumab Arm und sechs Wochen im Sunitinib Arm. Die Erhebung fand in beiden Behandlungsarmen jeweils am ersten Tag des jeweiligen Zyklus statt. Während die Behandlung mit Cabozantinib täglich erfolgt, wird Nivolumab in zwei-wöchigen Zyklen und Sunitinib nach dem 4/2-Schema (tägliche Gabe über vier Wochen, danach zwei Wochen Behandlungspause) gegeben. Dadurch ergeben sich unterschiedliche Erhebungszeitpunkte mit unterschiedlichen Belastungen der Patienten, wodurch die Ergebnisse zugunsten von Sunitinib verzerrt sind.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Unter Betrachtung der endpunktspezifischen und endpunktübergreifenden Aspekte wird das Verzerrungspotential als hoch eingestuft.

Endpunkt: European Quality of Life 5 Dimensions Visual Analogue Scale (EQ-5D VAS)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie, in der die Patienten und die Prüfärzte bezüglich der Gruppenzuteilung nicht verblindet waren. (CSR)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In die Analyse gingen alle Studienteilnehmer ein, die eine Bewertung zu Studienbeginn und mindestens eine Bewertung nach Studienbeginn hatten. Die Auswertung wurde basierend auf der PRO-ITT Population durchgeführt. Diese beinhaltet 300 Patienten im Cabozantinib + Nivolumab Arm und 286 Patienten im Sunitinib Arm. Basierend auf der PRO-ITT Population betrugen die Rücklaufquoten 99,3 % im Cabozantinib + Nivolumab Arm und 97,9 % im Sunitinib Arm. Die Erhebungen fanden über den gesamten Behandlungszeitraum, 30 und 100 Tage nach Behandlungsende und danach alle drei Monate statt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Behandlungszyklen in den beiden Studienarmen dauern unterschiedlich lang, zwei Wochen im Cabozantinib + Nivolumab Arm und sechs Wochen im Sunitinib Arm. Die Erhebung fand in beiden Behandlungsarmen jeweils am ersten Tag des jeweiligen Zyklus statt. Während die Behandlung mit Cabozantinib täglich erfolgt, wird Nivolumab in zwei-wöchigen Zyklen und Sunitinib nach dem 4/2-Schema (tägliche Gabe über vier Wochen, danach zwei Wochen Behandlungspause) gegeben. Dadurch ergeben sich unterschiedliche Erhebungszeitpunkte mit unterschiedlichen Belastungen der Patienten, wodurch die Ergebnisse zugunsten von Sunitinib verzerrt sind.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Unter Betrachtung der endpunktspezifischen und endpunktübergreifenden Aspekte wird das Verzerrungspotential als hoch eingestuft.

Endpunkt: Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index 19 (FKSI-19)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie, in der die Patienten und die Prüfärzte bezüglich der Gruppenzuteilung nicht verblindet waren. (CSR)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In die Analyse gingen alle Studienteilnehmer ein, die eine Bewertung zu Studienbeginn und mindestens eine Bewertung nach Studienbeginn hatten. Die Auswertung wurde basierend auf der PRO-ITT Population durchgeführt. Diese beinhaltet 300 Patienten im Cabozantinib + Nivolumab Arm und 286 Patienten im Sunitinib Arm. Basierend auf der PRO-ITT Population betrugen die Rücklaufquoten 98,7 % im Cabozantinib + Nivolumab Arm und 96,9 % im Sunitinib Arm. Die Erhebungen fanden über den gesamten Behandlungszeitraum sowie 30 und 100 Tage nach Behandlungsende statt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Behandlungszyklen in den beiden Studienarmen dauern unterschiedlich lang, zwei Wochen im Cabozantinib + Nivolumab Arm und sechs Wochen im Sunitinib Arm. Die Erhebung fand in beiden Behandlungsarmen jeweils am ersten Tag des jeweiligen Zyklus statt. Während die Behandlung mit Cabozantinib täglich erfolgt, wird Nivolumab in zwei-wöchigen Zyklen und Sunitinib nach dem 4/2-Schema (tägliche Gabe über vier Wochen, danach zwei Wochen Behandlungspause) gegeben. Dadurch ergeben sich unterschiedliche Erhebungszeitpunkte mit unterschiedlichen Belastungen der Patienten, wodurch die Ergebnisse zugunsten von Sunitinib verzerrt sind.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Unter Betrachtung der endpunktspezifischen und endpunktübergreifenden Aspekte wird das Verzerrungspotential als hoch eingestuft.

Endpunkt: Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Disease-related Symptom Subscale (FKSI-DRS)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie, in der die Patienten und die Prüfärzte bezüglich der Gruppenzuteilung nicht verblindet waren. (CSR)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In die Analyse gingen alle Studienteilnehmer ein, die eine Bewertung zu Studienbeginn und mindestens eine Bewertung nach Studienbeginn hatten. Die Auswertung wurde basierend auf der PRO-ITT Population durchgeführt. Diese beinhaltet 300 Patienten im Cabozantinib + Nivolumab Arm und 286 Patienten im Sunitinib Arm. Basierend auf der PRO-ITT

Population betrugen die Rücklaufquoten 98,7 % im Cabozantinib + Nivolumab Arm und 96,9 % im Sunitinib Arm. Die Erhebungen fanden über den gesamten Behandlungszeitraum sowie 30 und 100 Tage nach Behandlungsende statt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Behandlungszyklen in den beiden Studienarmen dauern unterschiedlich lang, zwei Wochen im Cabozantinib + Nivolumab Arm und sechs Wochen im Sunitinib Arm. Die Erhebung fand in beiden Behandlungsarmen jeweils am ersten Tag des jeweiligen Zyklus statt. Während die Behandlung mit Cabozantinib täglich erfolgt, wird Nivolumab in zwei-wöchigen Zyklen und Sunitinib nach dem 4/2-Schema (tägliche Gabe über vier Wochen, danach zwei Wochen Behandlungspause) gegeben. Dadurch ergeben sich unterschiedliche Erhebungszeitpunkte mit unterschiedlichen Belastungen der Patienten, wodurch die Ergebnisse zugunsten von Sunitinib verzerrt sind.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Unter Betrachtung der endpunktspezifischen und endpunktübergreifenden Aspekte wird das Verzerrungspotential als hoch eingestuft.

Endpunkt: Verträglichkeit

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie, in der die Prüfärzte bezüglich der Gruppenzuteilung nicht verblindet waren. (CSR)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Sicherheitsanalysen wurden auf Basis der Sicherheits-Population durchgeführt, deren Patienten mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Dies waren in beiden Armen jeweils n = 320 Patienten. Im Cabozantinib + Nivolumab Arm schloss die Sicherheits-Population 99,1 % der ITT-Population ein, im Sunitinib Arm waren es 97,6 % der ITT-Population. (CSR)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Unter Betrachtung der endpunktspezifischen und endpunktübergreifenden Aspekte wird das Verzerrungspotential als hoch eingestuft.

Tabelle 4-160 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Keynote-426

Studie: Keynote-426

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Protocol for: Rini BI, Plimack ER, Stus V, et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renalcell carcinoma. N Engl J Med 2019;380:1116-27. (Rini et al. 2019)	Protokoll
Powles T, Plimack ER, Soulières D, et al. Pembrolizumab plus Axitinib versus sunitinib monotherapy as first-line treatment of advanced renal cell carcinoma (KEYNOTE-426): extended follow-up from a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 2020; published online Oct 23. (Powles et al. 2020)	Powles

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Studie Keynote-426 ist eine randomisierte, aktiv kontrollierte, nicht verblindete Studie. (Protokoll, Powles)

1.
für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie, in der die Patienten bezüglich der Gruppenzuteilung nicht verblindet waren. (Protokoll, Powles)

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie, in der die Prüfärzte bezüglich der Gruppenzuteilung nicht verblindet waren. Ein unabhängiges zentrales Review (BICR), welches das progressionsfreie Überleben beurteilte, war bezüglich der Gruppenzuteilung verblindet. (Protokoll, Powles)

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential wird unter Betrachtung der Kriterien 1–5 als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtüberleben (OS)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie, in der die Prüfärzte bezüglich der Gruppenzuteilung nicht verblindet waren. Da der Endpunkt Gesamtüberleben jedoch anhand des objektiv feststellbaren Ereignisses Tod bewertet wurde, wird hier dennoch nicht von einer Beeinflussbarkeit der Ergebnisse durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit ausgegangen. (Protokoll, Powles)

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Unter Betrachtung der endpunktspezifischen und endpunktübergreifenden Aspekte wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben (PFS)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Ein verblindetes unabhängiges zentrales Review (BICR) beurteilte die Scans zur Tumorbeurteilung aller randomisierten Patienten, um das Ansprechen gemäß RECIST v1.1 für die Analysen von PFS zu bestimmen. (Protokoll, Powles)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Unter Betrachtung der endpunktspezifischen und endpunktübergreifenden Aspekte wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Verträglichkeit

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie, in der die Prüfärzte bezüglich der Gruppenzuteilung nicht verblindet waren. (Protokoll)

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Sicherheitsanalysen wurden auf Basis der Sicherheits-Population durchgeführt, deren Patienten mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. (Protokoll)

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Unter Betrachtung der endpunktspezifischen und endpunktübergreifenden Aspekte wird das Verzerrungspotential als hoch eingestuft.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja**: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar**: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja**: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein**: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar**: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar**: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:
- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter
- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
  Zulässige Gründe sind:
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche" Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.
Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.
- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
  - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
  - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.*
  - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
  - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
   In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

   ☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

   ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

   ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten

Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja" genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Rücklaufquoten patientenberichtete Endpunkte

EQ-5D-3L und EQ-5D VAS

Tabelle 4-161: Rücklaufquoten für EQ-5D-3L und EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie CheckMate 9ER	**EQ-5D VAS**		**EQ-5D-3L**	
	Cabozantinib+Nivolumab n (%)	**Sunitinib n (%)**	**Cabozantinib+Nivolumab n (%)**	**Sunitinib n (%)**
Gesamtpopulation				
Datenschnitt vom 30.03.2020				
Anzahl Patienten in Population	300	286	300	286
Studienbeginn	298 (99,3)	285 (99,7)	298 (99,3)	286 (100,0)
Woche 3	275 (91,7)	k.D.	276 (92,0)	k.D.
Woche 5	267 (89,0)	k.D.	267 (89,0)	k.D.
Woche 7	266 (88,7)	260 (90,9)	263 (87,7)	261 (91,3)
Woche 9	259 (86,3)	k.D.	259 (86,3)	k.D.
Woche 11	251 (83,7)	k.D.	249 (83,0)	k.D.
Woche 13	247 (82,3)	221 (77,3)	247 (82,3)	221 (77,3)
Woche 15	245 (81,7)	k.D.	244 (81,3)	k.D.
Woche 17	240 (80,0)	k.D.	239 (79,7)	k.D.
Woche 19	239 (79,7)	201 (70,3)	239 (79,7)	199 (69,6)
Woche 21	240 (80,0)	k.D.	240 (80,0)	k.D.
Woche 23	235 (78,3)	k.D.	233 (77,7)	k.D.
Woche 25	233 (77,7)	181 (63,3)	233 (77,7)	180 (62,9)
Woche 27	224 (74,7)	k.D.	224 (74,7)	k.D.
Woche 29	221 (73,7)	k.D.	222 (74,0)	k.D.
Woche 31	219 (73,0)	163 (57,0)	219 (73,0)	162 (56,6)
Woche 33	221 (73,7)	k.D.	220 (73,3)	k.D.
Woche 35	219 (73,0)	k.D.	218 (72,7)	k.D.
Woche 37	201 (67,0)	148 (51,7)	199 (66,3)	146 (51,0)
Woche 39	198 (66,0)	k.D.	197 (65,7)	k.D.
Woche 41	194 (64,7)	k.D.	193 (64,3)	k.D.
Woche 43	194 (64,7)	144 (50,3)	193 (64,3)	141 (49,3)
Woche 45	184 (61,3)	k.D.	183 (61,0)	k.D.
Woche 47	168 (56,0)	k.D.	168 (56,0)	k.D.
Woche 49	173 (57,7)	119 (41,6)	173 (57,7)	118 (41,3)

Studie CheckMate 9ER	**EQ-5D VAS**		**EQ-5D-3L**	
	Cabozantinib+Nivolumab n (%)	**Sunitinib n (%)**	**Cabozantinib+Nivolumab n (%)**	**Sunitinib n (%)**
Woche 51	169 (56,3)	k.D.	168 (56,0)	k.D.
Woche 53	166 (55,3)	k.D.	165 (55,0)	k.D.
Woche 55	152 (50,7)	109 (38,1)	152 (50,7)	111 (38,8)
Woche 57	149 (49,7)	k.D.	149 (49,7)	k.D.
Woche 59	153 (51,0)	k.D.	153 (51,0)	k.D.
Woche 61	149 (49,7)	88 (30,8)	149 (49,7)	87 (30,4)
Woche 63	140 (46,7)	k.D.	141 (47,0)	k.D.
Woche 65	129 (43,0)	k.D.	129 (43,0)	k.D.
Woche 67	126 (42,0)	66 (23,1)	126 (42,0)	65 (22,7)
Woche 69	106 (35,3)	k.D.	106 (35,3)	k.D.
Woche 71	97 (32,3)	k.D.	98 (32,7)	k.D.
Woche 73	89 (29,7)	50 (17,5)	90 (30,0)	48 (16,8)
Woche 75	83 (27,7)	k.D.	83 (27,7)	k.D.
Woche 77	78 (26,0)	k.D.	78 (26,0)	k.D.
Woche 79	67 (22,3)	34 (11,9)	68 (22,7)	33 (11,5)
Woche 81	69 (23,0)	k.D.	69 (23,0)	k.D.
Woche 83	62 (20,7)	k.D.	61 (20,3%)	k.D.
Woche 85	53 (17,7)	26 (9,1)	52 (17,3)	26 (9,1)
Woche 87	50 (16,7)	k.D.	50 (16,7)	k.D.
Woche 89	43 (14,3)	k.D.	43 (14,3)	k.D.
Woche 91	42 (14,0)	17 (5,9)	42 (14,0)	17 (5,9)
Woche 93	34 (11,3)	k.D.	34 (11,3)	k.D.
Woche 95	32 (10,7)	k.D.	32 (10,7)	k.D.
Woche 97	27 (9,0)	8 (2,8)	27 (9,0)	8 (2,8)
Woche 99	20 (6,7)	k.D.	20 (6,7)	k.D.
Woche 101	12 (4,0)	k.D.	12 (4,0)	k.D.
Woche 103	12 (4,0)	5 (1,7)	12 (4,0)	5 (1,7)
Woche 105	10 (3,3)	k.D.	10 (3,3)	k.D.
Woche 107	4 (1,3)	k.D.	4 (1,3)	k.D.
Woche 109	6 (2,0)	1 (0,3)	6 (2,0)	1 (0,3)
Woche 111	3 (1,0)	k.D.	3 (1,0)	k.D.
Woche 113	3 (1,0)	k.D.	3 (1,0)	k.D.
Woche 115	2 (0,7)	2 (0,7)	1 (0,3)	2 (0,7)
Woche 117	2 (0,7)	k.D.	1 (0,3)	k.D.

Studie CheckMate 9ER	**EQ-5D VAS**		**EQ-5D-3L**	
	Cabozantinib+Nivolumab n (%)	**Sunitinib n (%)**	**Cabozantinib+Nivolumab n (%)**	**Sunitinib n (%)**
Woche 119	1 (0,3)	k.D.	1 (0,3)	k.D.
Woche 121	k.D.	1 (0,3)	k.D.	1 (0,3)
Woche 201	41 (13,7)	81 (28,3)	40 (13,3)	81 (28,3)
Woche 202	16 (5,3)	47 (16,4)	16 (5,3)	47 (16,4)
Woche 301	16 (5,3)	30 (10,5)	18 (6,0)	30 (10,5)
Woche 302	3 (1,0)	22 (7,7)	4 (1,3)	22 (7,7)
Woche 303	3 (1,0)	9 (3,1)	3 (1,0)	9 (3,1)
Woche 304	3 (1,0)	3 (1,0)	3 (1,0)	3 (1,0)
Woche 305	1 (0,3)	2 (0,7)	1 (0,3)	2 (0,7)
Woche 306	k.D.	1 (0,3)	k.D.	1 (0,3)
Woche 307	k.D.	1 (0,3)	k.D.	1 (0,3)
Datenschnitt vom 10.09.2020				
Anzahl Patienten in Population	300	286	300	286
Studienbeginn	298 (99,3)	285 (99,7)	298 (99,3)	286 (100,0)
Woche 3	275 (91,7)	k.D.	276 (92,0)	k.D.
Woche 5	267 (89,0)	k.D.	267 (89,0)	k.D.
Woche 7	266 (88,7)	259 (90,6)	263 (87,7)	260 (90,9)
Woche 9	259 (86,3)	k.D.	259 (86,3)	k.D.
Woche 11	251 (83,7)	k.D.	249 (83,0)	k.D.
Woche 13	247 (82,3)	221 (77,3)	247 (82,3)	221 (77,3)
Woche 15	245 (81,7)	k.D.	244 (81,3)	k.D.
Woche 17	240 (80,0)	k.D.	239 (79,7)	k.D.
Woche 19	239 (79,7)	201 (70,3)	239 (79,7)	199 (69,6)
Woche 21	240 (80,0)	k.D.	240 (80,0)	k.D.
Woche 23	235 (78,3)	k.D.	233 (77,7)	k.D.
Woche 25	233 (77,7)	181 (63,3)	233 (77,7)	180 (62,9)
Woche 27	224 (74,7)	k.D.	224 (74,7)	k.D.
Woche 29	221 (73,7)	k.D.	222 (74,0)	k.D.
Woche 31	219 (73,0)	163 (57,0)	219 (73,0)	162 (56,6)
Woche 33	221 (73,7)	k.D.	220 (73,3)	k.D.
Woche 35	219 (73,0)	k.D.	218 (72,7)	k.D.
Woche 37	201 (67,0)	148 (51,7)	199 (66,3)	146 (51,0)
Woche 39	198 (66,0)	k.D.	197 (65,7)	k.D.

Studie CheckMate 9ER	**EQ-5D VAS**		**EQ-5D-3L**	
	Cabozantinib+Nivolumab n (%)	**Sunitinib n (%)**	**Cabozantinib+Nivolumab n (%)**	**Sunitinib n (%)**
Woche 41	195 (65,0)	k.D.	194 (64,7)	k.D.
Woche 43	195 (65,0)	146 (51,0)	194 (64,7)	143 (50,0)
Woche 45	188 (62,7)	k.D.	187 (62,3)	k.D.
Woche 47	171 (57,0)	k.D.	171 (57,0)	k.D.
Woche 49	178 (59,3)	121 (42,3)	178 (59,3)	120 (42,0)
Woche 51	176 (58,7)	k.D.	175 (58,3)	k.D.
Woche 53	176 (58,7)	k.D.	174 (58,0)	k.D.
Woche 55	166 (55,3)	115 (40,2)	166 (55,3)	118 (41,3)
Woche 57	167 (55,7)	k.D.	167 (55,7)	k.D.
Woche 59	170 (56,7)	k.D.	170 (56,7)	k.D.
Woche 61	176 (58,7)	100 (35,0)	176 (58,7)	98 (34,3)
Woche 63	166 (55,3)	k.D.	167 (55,7)	k.D.
Woche 65	165 (55,0)	k.D.	165 (55,0)	k.D.
Woche 67	172 (57,3)	87 (30,4)	172 (57,3)	87 (30,4)
Woche 69	152 (50,7)	k.D.	152 (50,7)	k.D.
Woche 71	149 (49,7)	k.D.	150 (50,0)	k.D.
Woche 73	143 (47,7)	84 (29,4)	143 (47,7)	82 (28,7)
Woche 75	144 (48,0)	k.D.	144 (48,0)	k.D.
Woche 77	141 (47,0)	k.D.	141 (47,0)	k.D.
Woche 79	129 (43,0)	74 (25,9)	130 (43,3)	73 (25,5)
Woche 81	128 (42,7)	k.D.	128 (42,7)	k.D.
Woche 83	129 (43,0)	k.D.	128 (42,7)	k.D.
Woche 85	111 (37,0)	64 (22,4)	110 (36,7)	63 (22,0)
Woche 87	104 (34,7)	k.D.	104 (34,7)	k.D.
Woche 89	98 (32,7)	k.D.	97 (32,3)	k.D.
Woche 91	89 (29,7)	44 (15,4)	88 (29,3)	44 (15,4)
Woche 93	79 (26,3)	k.D.	78 (26,0)	k.D.
Woche 95	79 (26,3)	k.D.	79 (26,3)	k.D.
Woche 97	77 (25,7)	29 (10,1)	76 (25,3)	28 (9,8)
Woche 99	71 (23,7)	k.D.	71 (23,7)	k.D.
Woche 101	57 (19,0)	k.D.	57 (19,0)	k.D.
Woche 103	59 (19,7)	26 (9,1)	59 (19,7)	25 (8,7)
Woche 105	49 (16,3)	k.D.	49 (16,3)	k.D.
Woche 107	32 (10,7)	k.D.	32 (10,7)	k.D.

Studie CheckMate 9ER	**EQ-5D VAS**		**EQ-5D-3L**	
	Cabozantinib+Nivolumab n (%)	**Sunitinib n (%)**	**Cabozantinib+Nivolumab n (%)**	**Sunitinib n (%)**
Woche 109	35 (11,7)	14 (4,9)	35 (11,7)	13 (4,5)
Woche 111	26 (8,7)	k.D.	26 (8,7)	k.D.
Woche 113	26 (8,7)	k.D.	26 (8,7)	k.D.
Woche 115	23 (7,7)	12 (4,2)	22 (7,3)	12 (4,2)
Woche 117	20 (6,7)	k.D.	19 (6,3)	k.D.
Woche 119	12 (4,0)	k.D.	11 (3,7)	k.D.
Woche 121	18 (6,0)	6 (2,1)	18 (6,0)	6 (2,1)
Woche 123	5 (1,7)	k.D.	4 (1,3)	k.D.
Woche 125	5 (1,7)	k.D.	5 (1,7)	k.D.
Woche 127	4 (1,3)	4 (1,4)	4 (1,3)	4 (1,4)
Woche 129	5 (1,7)	k.D.	5 (1,7)	k.D.
Woche 131	4 (1,3)	k.D.	3 (1,0)	k.D.
Woche 133	3 (1,0)	2 (0,7)	3 (1,0)	2 (0,7)
Woche 135	2 (0,7)	k.D.	1 (0,3)	k.D.
Woche 137	3 (1,0)	k.D.	2 (0,7)	k.D.
Woche 139	2 (0,7)	2 (0,7)	1 (0,3)	2 (0,7)
Woche 141	2 (0,7)	k.D.	2 (0,7)	k.D.
Woche 201	59 (19,7)	96 (33,6)	58 (19,3)	96 (33,6)
Woche 202	34 (11,3)	59 (20,6)	34 (11,3)	59 (20,6)
Woche 301	22 (7,3)	42 (14,7)	24 (8,0)	42 (14,7)
Woche 302	10 (3,3)	26 (9,1)	11 (3,7)	26 (9,1)
Woche 303	9 (3,0)	22 (7,7)	9 (3,0)	22 (7,7)
Woche 304	4 (1,3)	13 (4,5)	4 (1,3)	13 (4,5)
Woche 305	2 (0,7)	5 (1,7)	2 (0,7)	5 (1,7)
Woche 306	2 (0,7)	4 (1,4)	2 (0,7)	4 (1,4)
Woche 307	1 (0,3)	2 (0,7)	1 (0,3)	2 (0,7)
Woche 308	k.D.	1 (0,3)	k.D.	1 (0,3)
Woche 309	k.D.	1 (0,3)	k.D.	1 (0,3)
Subpopulation D1				
Datenschnitt vom 30.03.2020				
Anzahl Patienten in Population	71	68	71	68
Studienbeginn	71 (100,0)	68 (100,0)	71 (100,0)	68 (100,0)
Woche 3	67 (94,4)	k.D.	66 (93,0)	k.D.

Studie CheckMate 9ER	**EQ-5D VAS**		**EQ-5D-3L**	
	Cabozantinib+Nivolumab n (%)	**Sunitinib n (%)**	**Cabozantinib+Nivolumab n (%)**	**Sunitinib n (%)**
Woche 5	65 (91,5)	k.D.	64 (90,1)	k.D.
Woche 7	66 (93,0)	62 (91,2)	64 (90,1)	62 (91,2)
Woche 9	59 (83,1)	k.D.	59 (83,1)	k.D.
Woche 11	61 (85,9)	k.D.	61 (85,9)	k.D.
Woche 13	59 (83,1)	53 (77,9)	59 (83,1)	52 (76,5)
Woche 15	54 (76,1)	k.D.	54 (76,1)	k.D.
Woche 17	61 (85,9)	k.D.	61 (85,9)	k.D.
Woche 19	57 (80,3)	53 (77,9)	57 (80,3)	51 (75,0)
Woche 21	60 (84,5)	k.D.	60 (84,5)	k.D.
Woche 23	56 (78,9)	k.D.	55 (77,5)	k.D.
Woche 25	57 (80,3)	50 (73,5)	58 (81,7)	50 (73,5)
Woche 27	55 (77,5)	k.D.	55 (77,5)	k.D.
Woche 29	53 (74,6)	k.D.	53 (74,6)	k.D.
Woche 31	54 (76,1)	43 (63,2)	54 (76,1)	43 (63,2)
Woche 33	57 (80,3)	k.D.	57 (80,3)	k.D.
Woche 35	53 (74,6)	k.D.	53 (74,6)	k.D.
Woche 37	49 (69,0)	46 (67,6)	49 (69,0)	44 (64,7)
Woche 39	53 (74,6)	k.D.	53 (74,6)	k.D.
Woche 41	50 (70,4)	k.D.	50 (70,4)	k.D.
Woche 43	53 (74,6)	43 (63,2)	53 (74,6)	41 (60,3)
Woche 45	48 (67,6)	k.D.	48 (67,6)	k.D.
Woche 47	51 (71,8)	k.D.	51 (71,8)	k.D.
Woche 49	51 (71,8)	38 (55,9)	51 (71,8)	37 (54,4)
Woche 51	49 (69,0)	k.D.	49 (69,0)	k.D.
Woche 53	46 (64,8)	k.D.	46 (64,8)	k.D.
Woche 55	42 (59,2)	34 (50,0)	42 (59,2)	35 (51,5)
Woche 57	39 (54,9)	k.D.	39 (54,9)	k.D.
Woche 59	40 (56,3)	k.D.	38 (53,5)	k.D.
Woche 61	40 (56,3)	26 (38,2)	40 (56,3)	26 (38,2)
Woche 63	36 (50,7)	k.D.	36 (50,7)	k.D.
Woche 65	33 (46,5)	k.D.	33 (46,5)	k.D.
Woche 67	32 (45,1)	23 (33,8)	32 (45,1)	23 (33,8)
Woche 69	26 (36,6)	k.D.	25 (35,2)	k.D.
Woche 71	25 (35,2)	k.D.	25 (35,2)	k.D.

Studie CheckMate 9ER	**EQ-5D VAS**		**EQ-5D-3L**	
	Cabozantinib+Nivolumab n (%)	**Sunitinib n (%)**	**Cabozantinib+Nivolumab n (%)**	**Sunitinib n (%)**
Woche 73	23 (32,4)	17 (25,0)	23 (32,4)	16 (23,5)
Woche 75	20 (28,2)	k.D.	20 (28,2)	k.D.
Woche 77	18 (25,4)	k.D.	18 (25,4)	k.D.
Woche 79	16 (22,5)	11 (16,2)	16 (22,5)	10 (14,7)
Woche 81	18 (25,4)	k.D.	18 (25,4)	k.D.
Woche 83	17 (23,9)	k.D.	17 (23,9)	k.D.
Woche 85	15 (21,1)	9 (13,2)	15 (21,1)	9 (13,2)
Woche 87	13 (18,3)	k.D.	13 (18,3)	k.D.
Woche 89	12 (16,9)	k.D.	12 (16,9)	k.D.
Woche 91	13 (18,3)	6 (8,8)	13 (18,3)	6 (8,8)
Woche 93	9 (12,7)	k.D.	9 (12,7)	k.D.
Woche 95	11 (15,5)	k.D.	11 (15,5)	k.D.
Woche 97	12 (16,9)	2 (2,9)	12 (16,9)	2 (2,9)
Woche 99	8 (11,3)	k.D.	8 (11,3)	k.D.
Woche 101	3 (4,2)	k.D.	3 (4,2)	k.D.
Woche 103	4 (5,6)	1 (1,5)	4 (5,6)	1 (1,5)
Woche 105	3 (4,2)	k.D.	3 (4,2)	k.D.
Woche 109	1 (1,4)	k.D.	1 (1,4)	k.D.
Woche 113	1 (1,4)	k.D.	1 (1,4)	k.D.
Woche 115	1 (1,4)	k.D.	k.D.	k.D.
Woche 117	1 (1,4)	k.D.	k.D.	k.D.
Woche 201	4 (5,6)	12 (17,6)	4 (5,6)	12 (17,6)
Woche 202	1 (1,4)	8 (11,8)	1 (1,4)	8 (11,8)
Woche 301	2 (2,8)	6 (8,8)	2 (2,8)	6 (8,8)
Woche 302	1 (1,4)	6 (8,8)	1 (1,4)	6 (8,8)
Woche 303	1 (1,4)	3 (4,4)	1 (1,4)	3 (4,4)
Woche 304	1 (1,4)	k.D.	1 (1,4)	k.D.
Woche 305	k.D.	1 (1,5)	k.D.	1 (1,5)
Woche 306	k.D.	1 (1,5)	k.D.	1 (1,5)
Woche 307	k.D.	1 (1,5)	k.D.	1 (1,5)
Datenschnitt vom 10.09.2020				
Anzahl Patienten in Population	71	68	71	68
Studienbeginn	71 (100,0)	68 (100,0)	71 (100,0)	68 (100,0)

Studie CheckMate 9ER	**EQ-5D VAS**		**EQ-5D-3L**	
	Cabozantinib+Nivolumab n (%)	**Sunitinib n (%)**	**Cabozantinib+Nivolumab n (%)**	**Sunitinib n (%)**
Woche 3	67 (94,4)	k.D.	66 (93,0)	k.D.
Woche 5	65 (91,5)	k.D.	64 (90,1)	k.D.
Woche 7	66 (93,0)	62 (91,2)	64 (90,1)	62 (91,2)
Woche 9	59 (83,1)	k.D.	59 (83,1)	k.D.
Woche 11	61 (85,9)	k.D.	61 (85,9)	k.D.
Woche 13	59 (83,1)	53 (77,9)	59 (83,1)	52 (76,5)
Woche 15	54 (76,1)	k.D.	54 (76,1)	k.D.
Woche 17	61 (85,9)	k.D.	61 (85,9)	k.D.
Woche 19	57 (80,3)	53 (77,9)	57 (80,3)	51 (75,0)
Woche 21	60 (84,5)	k.D.	60 (84,5)	k.D.
Woche 23	56 (78,9)	k.D.	55 (77,5)	k.D.
Woche 25	57 (80,3)	50 (73,5)	58 (81,7)	50 (73,5)
Woche 27	55 (77,5)	k.D.	55 (77,5)	k.D.
Woche 29	53 (74,6)	k.D.	53 (74,6)	k.D.
Woche 31	54 (76,1)	43 (63,2)	54 (76,1)	43 (63,2)
Woche 33	57 (80,3)	k.D.	57 (80,3)	k.D.
Woche 35	53 (74,6)	k.D.	53 (74,6)	k.D.
Woche 37	49 (69,0)	46 (67,6)	49 (69,0)	44 (64,7)
Woche 39	53 (74,6)	k.D.	53 (74,6)	k.D.
Woche 41	51 (71,8)	k.D.	51 (71,8)	k.D.
Woche 43	53 (74,6)	43 (63,2)	53 (74,6)	41 (60,3)
Woche 45	49 (69,0)	k.D.	49 (69,0)	k.D.
Woche 47	52 (73,2)	k.D.	52 (73,2)	k.D.
Woche 49	53 (74,6)	38 (55,9)	53 (74,6)	37 (54,4)
Woche 51	51 (71,8)	k.D.	51 (71,8)	k.D.
Woche 53	49 (69,0)	k.D.	48 (67,6)	k.D.
Woche 55	47 (66,2)	37 (54,4)	47 (66,2)	38 (55,9)
Woche 57	47 (66,2)	k.D.	47 (66,2)	k.D.
Woche 59	46 (64,8)	k.D.	44 (62,0)	k.D.
Woche 61	48 (67,6)	30 (44,1)	48 (67,6)	30 (44,1)
Woche 63	42 (59,2)	k.D.	42 (59,2)	k.D.
Woche 65	44 (62,0)	k.D.	44 (62,0)	k.D.
Woche 67	44 (62,0)	30 (44,1)	44 (62,0)	30 (44,1)
Woche 69	37 (52,1)	k.D.	36 (50,7)	k.D.

Studie CheckMate 9ER	**EQ-5D VAS**		**EQ-5D-3L**	
	Cabozantinib+Nivolumab n (%)	**Sunitinib n (%)**	**Cabozantinib+Nivolumab n (%)**	**Sunitinib n (%)**
Woche 71	39 (54,9)	k.D.	39 (54,9)	k.D.
Woche 73	34 (47,9)	28 (41,2)	34 (47,9)	27 (39,7)
Woche 75	36 (50,7)	k.D.	36 (50,7)	k.D.
Woche 77	32 (45,1)	k.D.	32 (45,1)	k.D.
Woche 79	31 (43,7)	25 (36,8)	31 (43,7)	24 (35,3)
Woche 81	31 (43,7)	k.D.	31 (43,7)	k.D.
Woche 83	33 (46,5)	k.D.	33 (46,5)	k.D.
Woche 85	27 (38,0)	21 (30,9)	27 (38,0)	20 (29,4)
Woche 87	24 (33,8)	k.D.	24 (33,8)	k.D.
Woche 89	25 (35,2)	k.D.	25 (35,2)	k.D.
Woche 91	24 (33,8)	16 (23,5)	24 (33,8)	17 (25,0)
Woche 93	21 (29,6)	k.D.	20 (28,2)	k.D.
Woche 95	22 (31,0)	k.D.	22 (31,0)	k.D.
Woche 97	21 (29,6)	11 (16,2)	21 (29,6)	10 (14,7)
Woche 99	17 (23,9)	k.D.	17 (23,9)	k.D.
Woche 101	14 (19,7)	k.D.	14 (19,7)	k.D.
Woche 103	15 (21,1)	10 (14,7)	15 (21,1)	9 (13,2)
Woche 105	14 (19,7)	k.D.	14 (19,7)	k.D.
Woche 107	8 (11,3)	k.D.	8 (11,3)	k.D.
Woche 109	11 (15,5)	5 (7,4)	11 (15,5)	4 (5,9)
Woche 111	7 (9,9)	k.D.	7 (9,9)	k.D.
Woche 113	8 (11,3)	k.D.	8 (11,3)	k.D.
Woche 115	7 (9,9)	5 (7,4)	6 (8,5)	5 (7,4)
Woche 117	7 (9,9)	k.D.	6 (8,5)	k.D.
Woche 119	7 (9,9)	k.D.	6 (8,5)	k.D.
Woche 121	8 (11,3)	1 (1,5)	8 (11,3)	1 (1,5)
Woche 123	2 (2,8)	k.D.	1 (1,4)	k.D.
Woche 125	1 (1,4)	k.D.	1 (1,4)	k.D.
Woche 127	2 (2,8)	1 (1,5)	2 (2,8)	1 (1,5)
Woche 129	1 (1,4)	k.D.	1 (1,4)	k.D.
Woche 131	1 (1,4)	k.D.	k.D.	k.D.
Woche 133	1 (1,4)	k.D.	1 (1,4)	k.D.
Woche 135	1 (1,4)	k.D.	k.D.	k.D.
Woche 137	1 (1,4)	k.D.	k.D.	k.D.

Studie CheckMate 9ER	**EQ-5D VAS**		**EQ-5D-3L**	
	Cabozantinib+Nivolumab n (%)	**Sunitinib n (%)**	**Cabozantinib+Nivolumab n (%)**	**Sunitinib n (%)**
Woche 139	1 (1,4)	k.D.	k.D.	k.D.
Woche 141	1 (1,4)	k.D.	1 (1,4)	k.D.
Woche 201	8 (11,3)	17 (25,0)	8 (11,3)	17 (25,0)
Woche 202	2 (2,8)	12 (17,6)	2 (2,8)	12 (17,6)
Woche 301	2 (2,8)	9 (13,2)	2 (2,8)	9 (13,2)
Woche 302	2 (2,8)	6 (8,8)	2 (2,8)	6 (8,8)
Woche 303	3 (4,2)	6 (8,8)	3 (4,2)	6 (8,8)
Woche 304	1 (1,4)	3 (4,4)	1 (1,4)	3 (4,4)
Woche 305	k.D.	1 (1,5)	k.D.	1 (1,5)
Woche 306	k.D.	1 (1,5)	k.D.	1 (1,5)
Woche 307	k.D.	1 (1,5)	k.D.	1 (1,5)
Woche 308	k.D.	1 (1,5)	k.D.	1 (1,5)
Woche 309	k.D.	1 (1,5)	k.D.	1 (1,5)
Subpopulation D2				
Datenschnitt vom 30.03.2020				
Anzahl Patienten in Population	229	218	229	218
Studienbeginn	227 (99,1)	217 (99,5)	227 (99,1)	218 (100,0)
Woche 3	208 (90,8)	k.D.	210 (91,7)	k.D.
Woche 5	202 (88,2)	k.D.	203 (88,6)	k.D.
Woche 7	200 (87,3)	198 (90,8)	199 (86,9)	199 (91,3)
Woche 9	200 (87,3)	k.D.	200 (87,3)	k.D.
Woche 11	190 (83,0)	k.D.	188 (82,1)	k.D.
Woche 13	188 (82,1)	168 (77,1)	188 (82,1)	169 (77,5)
Woche 15	191 (83,4)	k.D.	190 (83,0)	k.D.
Woche 17	179 (78,2)	k.D.	178 (77,7)	k.D.
Woche 19	182 (79,5)	148 (67,9)	182 (79,5)	148 (67,9)
Woche 21	180 (78,6)	k.D.	180 (78,6)	k.D.
Woche 23	179 (78,2)	k.D.	178 (77,7)	k.D.
Woche 25	176 (76,9)	131 (60,1)	175 (76,4)	130 (59,6)
Woche 27	169 (73,8)	k.D.	169 (73,8)	k.D.
Woche 29	168 (73,4)	k.D.	169 (73,8)	k.D.
Woche 31	165 (72,1)	120 (55,0)	165 (72,1)	119 (54,6)
Woche 33	164 (71,6)	k.D.	163 (71,2)	k.D.

Studie CheckMate 9ER	**EQ-5D VAS**		**EQ-5D-3L**	
	Cabozantinib+Nivolumab n (%)	**Sunitinib n (%)**	**Cabozantinib+Nivolumab n (%)**	**Sunitinib n (%)**
Woche 35	166 (72,5)	k.D.	165 (72,1)	k.D.
Woche 37	152 (66,4)	102 (46,8)	150 (65,5)	102 (46,8)
Woche 39	145 (63,3)	k.D.	144 (62,9)	k.D.
Woche 41	144 (62,9)	k.D.	143 (62,4)	k.D.
Woche 43	141 (61,6)	101 (46,3)	140 (61,1)	100 (45,9)
Woche 45	136 (59,4)	k.D.	135 (59,0)	k.D.
Woche 47	117 (51,1)	k.D.	117 (51,1)	k.D.
Woche 49	122 (53,3)	81 (37,2)	122 (53,3)	81 (37,2)
Woche 51	120 (52,4)	k.D.	119 (52,0)	k.D.
Woche 53	120 (52,4)	k.D.	119 (52,0)	k.D.
Woche 55	110 (48,0)	75 (34,4)	110 (48,0)	76 (34,9)
Woche 57	110 (48,0)	k.D.	110 (48,0)	k.D.
Woche 59	113 (49,3)	k.D.	115 (50,2)	k.D.
Woche 61	109 (47,6)	62 (28,4)	109 (47,6)	61 (28,0)
Woche 63	104 (45,4)	k.D.	105 (45,9)	k.D.
Woche 65	96 (41,9)	k.D.	96 (41,9)	k.D.
Woche 67	94 (41,0)	43 (19,7)	94 (41,0)	42 (19,3)
Woche 69	80 (34,9)	k.D.	81 (35,4)	k.D.
Woche 71	72 (31,4)	k.D.	73 (31,9)	k.D.
Woche 73	66 (28,8)	33 (15,1)	67 (29,3)	32 (14,7)
Woche 75	63 (27,5)	k.D.	63 (27,5)	k.D.
Woche 77	60 (26,2)	k.D.	60 (26,2)	k.D.
Woche 79	51 (22,3)	23 (10,6)	52 (22,7)	23 (10,6)
Woche 81	51 (22,3)	k.D.	51 (22,3)	k.D.
Woche 83	45 (19,7)	k.D.	44 (19,2)	k.D.
Woche 85	38 (16,6)	17 (7,8)	37 (16,2)	17 (7,8)
Woche 87	37 (16,2)	k.D.	37 (16,2)	k.D.
Woche 89	31 (13,5)	k.D.	31 (13,5)	k.D.
Woche 91	29 (12,7)	11 (5,0)	29 (12,7)	11 (5,0)
Woche 93	25 (10,9)	k.D.	25 (10,9)	k.D.
Woche 95	21 (9,2)	k.D.	21 (9,2)	k.D.
Woche 97	15 (6,6)	6 (2,8)	15 (6,6)	6 (2,8)
Woche 99	12 (5,2)	k.D.	12 (5,2)	k.D.
Woche 101	9 (3,9)	k.D.	9 (3,9)	k.D.

Studie CheckMate 9ER	**EQ-5D VAS**		**EQ-5D-3L**	
	Cabozantinib+Nivolumab n (%)	**Sunitinib n (%)**	**Cabozantinib+Nivolumab n (%)**	**Sunitinib n (%)**
Woche 103	8 (3,5)	4 (1,8)	8 (3,5)	4 (1,8)
Woche 105	7 (3,1)	k.D.	7 (3,1)	k.D.
Woche 107	4 (1,7)	k.D.	4 (1,7)	k.D.
Woche 109	5 (2,2)	1 (0,5)	5 (2,2)	1 (0,5)
Woche 111	3 (1,3)	k.D.	3 (1,3)	k.D.
Woche 113	2 (0,9)	k.D.	2 (0,9)	k.D.
Woche 115	1 (0,4)	2 (0,9)	1 (0,4)	2 (0,9)
Woche 117	1 (0,4)	k.D.	1 (0,4)	k.D.
Woche 119	1 (0,4)	k.D.	1 (0,4)	k.D.
Woche 121	k.D.	1 (0,5)	k.D.	1 (0,5)
Woche 201	37 (16,2)	69 (31,7)	36 (15,7)	69 (31,7)
Woche 202	15 (6,6)	39 (17,9)	15 (6,6)	39 (17,9)
Woche 301	14 (6,1)	24 (11,0)	16 (7,0)	24 (11,0)
Woche 302	2 (0,9)	16 (7,3)	3 (1,3)	16 (7,3)
Woche 303	2 (0,9)	6 (2,8)	2 (0,9)	6 (2,8)
Woche 304	2 (0,9)	3 (1,4)	2 (0,9)	3 (1,4)
Woche 305	1 (0,4)	1 (0,5)	1 (0,4)	1 (0,5)
Datenschnitt vom 10.09.2020				
Anzahl Patienten in Population	229	218	229	218
Studienbeginn	227 (99,1)	217 (99,5)	227 (99,1)	218 (100,0)
Woche 3	208 (90,8)	k.D.	210 (91,7)	k.D.
Woche 5	202 (88,2)	k.D.	203 (88,6)	k.D.
Woche 7	200 (87,3)	197 (90,4)	199 (86,9)	198 (90,8)
Woche 9	200 (87,3)	k.D.	200 (87,3)	k.D.
Woche 11	190 (83,0)	k.D.	188 (82,1)	k.D.
Woche 13	188 (82,1)	168 (77,1)	188 (82,1)	169 (77,5)
Woche 15	191 (83,4)	k.D.	190 (83,0)	k.D.
Woche 17	179 (78,2)	k.D.	178 (77,7)	k.D.
Woche 19	182 (79,5)	148 (67,9)	182 (79,5)	148 (67,9)
Woche 21	180 (78,6)	k.D.	180 (78,6)	k.D.
Woche 23	179 (78,2)	k.D.	178 (77,7)	k.D.
Woche 25	176 (76,9)	131 (60,1)	175 (76,4)	130 (59,6)
Woche 27	169 (73,8)	k.D.	169 (73,8)	k.D.

Studie CheckMate 9ER	**EQ-5D VAS**		**EQ-5D-3L**	
	Cabozantinib+Nivolumab n (%)	**Sunitinib n (%)**	**Cabozantinib+Nivolumab n (%)**	**Sunitinib n (%)**
Woche 29	168 (73,4)	k.D.	169 (73,8)	k.D.
Woche 31	165 (72,1)	120 (55,0)	165 (72,1)	119 (54,6)
Woche 33	164 (71,6)	k.D.	163 (71,2)	k.D.
Woche 35	166 (72,5)	k.D.	165 (72,1)	k.D.
Woche 37	152 (66,4)	102 (46,8)	150 (65,5)	102 (46,8)
Woche 39	145 (63,3)	k.D.	144 (62,9)	k.D.
Woche 41	144 (62,9)	k.D.	143 (62,4)	k.D.
Woche 43	142 (62,0)	103 (47,2)	141 (61,6)	102 (46,8)
Woche 45	139 (60,7)	k.D.	138 (60,3)	k.D.
Woche 47	119 (52,0)	k.D.	119 (52,0)	k.D.
Woche 49	125 (54,6)	83 (38,1)	125 (54,6)	83 (38,1)
Woche 51	125 (54,6)	k.D.	124 (54,1)	k.D.
Woche 53	127 (55,5)	k.D.	126 (55,0)	k.D.
Woche 55	119 (52,0)	78 (35,8)	119 (52,0)	80 (36,7)
Woche 57	120 (52,4)	k.D.	120 (52,4)	k.D.
Woche 59	124 (54,1)	k.D.	126 (55,0)	k.D.
Woche 61	128 (55,9)	70 (32,1)	128 (55,9)	68 (31,2)
Woche 63	124 (54,1)	k.D.	125 (54,6)	k.D.
Woche 65	121 (52,8)	k.D.	121 (52,8)	k.D.
Woche 67	128 (55,9)	57 (26,1)	128 (55,9)	57 (26,1)
Woche 69	115 (50,2)	k.D.	116 (50,7)	k.D.
Woche 71	110 (48,0)	k.D.	111 (48,5)	k.D.
Woche 73	109 (47,6)	56 (25,7)	109 (47,6)	55 (25,2)
Woche 75	108 (47,2)	k.D.	108 (47,2)	k.D.
Woche 77	109 (47,6)	k.D.	109 (47,6)	k.D.
Woche 79	98 (42,8)	49 (22,5)	99 (43,2)	49 (22,5)
Woche 81	97 (42,4)	k.D.	97 (42,4)	k.D.
Woche 83	96 (41,9)	k.D.	95 (41,5)	k.D.
Woche 85	84 (36,7)	43 (19,7)	83 (36,2)	43 (19,7)
Woche 87	80 (34,9)	k.D.	80 (34,9)	k.D.
Woche 89	73 (31,9)	k.D.	72 (31,4)	k.D.
Woche 91	65 (28,4)	28 (12,8)	64 (27,9)	27 (12,4)
Woche 93	58 (25,3)	k.D.	58 (25,3)	k.D.
Woche 95	57 (24,9)	k.D.	57 (24,9)	k.D.

Studie CheckMate 9ER	**EQ-5D VAS**		**EQ-5D-3L**	
	Cabozantinib+Nivolumab n (%)	**Sunitinib n (%)**	**Cabozantinib+Nivolumab n (%)**	**Sunitinib n (%)**
Woche 97	56 (24,5)	18 (8,3)	55 (24,0)	18 (8,3)
Woche 99	54 (23,6)	k.D.	54 (23,6)	k.D.
Woche 101	43 (18,8)	k.D.	43 (18,8)	k.D.
Woche 103	44 (19,2)	16 (7,3)	44 (19,2)	16 (7,3)
Woche 105	35 (15,3)	k.D.	35 (15,3)	k.D.
Woche 107	24 (10,5)	k.D.	24 (10,5)	k.D.
Woche 109	24 (10,5)	9 (4,1)	24 (10,5)	9 (4,1)
Woche 111	19 (8,3)	k.D.	19 (8,3)	k.D.
Woche 113	18 (7,9)	k.D.	18 (7,9)	k.D.
Woche 115	16 (7,0)	7 (3,2)	16 (7,0)	7 (3,2)
Woche 117	13 (5,7)	k.D.	13 (5,7)	k.D.
Woche 119	5 (2,2)	k.D.	5 (2,2)	k.D.
Woche 121	10 (4,4)	5 (2,3)	10 (4,4)	5 (2,3)
Woche 123	3 (1,3)	k.D.	3 (1,3)	k.D.
Woche 125	4 (1,7)	k.D.	4 (1,7)	k.D.
Woche 127	2 (0,9)	3 (1,4)	2 (0,9)	3 (1,4)
Woche 129	4 (1,7)	k.D.	4 (1,7)	k.D.
Woche 131	3 (1,3)	k.D.	3 (1,3)	k.D.
Woche 133	2 (0,9)	2 (0,9)	2 (0,9)	2 (0,9)
Woche 135	1 (0,4)	k.D.	1 (0,4)	k.D.
Woche 137	2 (0,9)	k.D.	2 (0,9)	k.D.
Woche 139	1 (0,4)	2 (0,9)	1 (0,4)	2 (0,9)
Woche 141	1 (0,4)	k.D.	1 (0,4)	k.D.
Woche 201	51 (22,3)	79 (36,2)	50 (21,8)	79 (36,2)
Woche 202	32 (14,0)	47 (21,6)	32 (14,0)	47 (21,6)
Woche 301	20 (8,7)	33 (15,1)	22 (9,6)	33 (15,1)
Woche 302	8 (3,5)	20 (9,2)	9 (3,9)	20 (9,2)
Woche 303	6 (2,6)	16 (7,3)	6 (2,6)	16 (7,3)
Woche 304	3 (1,3)	10 (4,6)	3 (1,3)	10 (4,6)
Woche 305	2 (0,9)	4 (1,8)	2 (0,9)	4 (1,8)
Woche 306	2 (0,9)	3 (1,4)	2 (0,9)	3 (1,4)
Woche 307	1 (0,4)	1 (0,5)	1 (0,4)	1 (0,5)

Abkürzungen: EQ-5D-3L: European Quality of Life 5 Dimensions-3 level questionaire; k.D.: keine Daten; VAS: Visual Analogue Scale

FKSI-19

Tabelle 4-162: Rücklaufquoten für FKSI-19 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie CheckMate 9ER	**FKSI-19**			
	Cabozantinib+Nivolumab n (%)		**Sunitinib n (%)**	
	Datenschnitt vom 30.03.2020	**Datenschnitt vom 10.09.2020**	**Datenschnitt vom 30.03.2020**	**Datenschnitt vom 10.09.2020**
Gesamtpopulation				
Anzahl Patienten in Population	300	300	286	286
Studienbeginn	296 (98,7)	296 (98,7)	285 (99,7)	285 (99,7)
Woche 3	281 (93,7)	281 (93,7)	k.D.	k.D.
Woche 5	269 (89,7)	269 (89,7)	k.D.	k.D.
Woche 7	265 (88,3)	265 (88,3)	263 (92,0)	263 (92,0)
Woche 9	261 (87,0)	261 (87,0)	k.D.	k.D.
Woche 11	250 (83,3)	250 (83,3)	k.D.	k.D.
Woche 13	249 (83,0)	249 (83,0)	226 (79,0)	226 (79,0)
Woche 15	246 (82,0)	246 (82,0)	k.D.	k.D.
Woche 17	246 (82,0)	246 (82,0)	k.D.	k.D.
Woche 19	244 (81,3)	244 (81,3)	202 (70,6)	202 (70,6)
Woche 21	239 (79,7)	239 (79,7)	k.D.	k.D.
Woche 23	236 (78,7)	236 (78,7)	k.D.	k.D.
Woche 25	231 (77,0)	232 (77,3)	180 (62,9)	180 (62,9)
Woche 27	225 (75,0)	225 (75,0)	k.D.	k.D.
Woche 29	221 (73,7)	221 (73,7)	k.D.	k.D.
Woche 31	219 (73,0)	219 (73,0)	163 (57,0)	163 (57,0)
Woche 33	215 (71,7)	215 (71,7)	k.D.	k.D.
Woche 35	215 (71,7)	215 (71,7)	k.D.	k.D.
Woche 37	200 (66,7)	200 (66,7)	153 (53,5)	153 (53,5)
Woche 39	197 (65,7)	197 (65,7)	k.D.	k.D.
Woche 41	198 (66,0)	199 (66,3)	k.D.	k.D.
Woche 43	194 (64,7)	194 (64,7)	143 (50,0)	144 (50,3)
Woche 45	182 (60,7)	186 (62,0)	k.D.	k.D.
Woche 47	169 (56,3)	172 (57,3)	k.D.	k.D.
Woche 49	175 (58,3)	180 (60,0)	117 (40,9)	119 (41,6)
Woche 51	170 (56,7)	176 (58,7)	k.D.	k.D.
Woche 53	168 (56,0)	178 (59,3)	k.D.	k.D.

Studie CheckMate 9ER	**FKSI-19**			
	Cabozantinib+Nivolumab n (%)		**Sunitinib n (%)**	
	Datenschnitt vom 30.03.2020	**Datenschnitt vom 10.09.2020**	**Datenschnitt vom 30.03.2020**	**Datenschnitt vom 10.09.2020**
Woche 55	154 (51,3)	168 (56,0)	111 (38,8)	117 (40,9)
Woche 57	153 (51,0)	171 (57,0)	k.D.	k.D.
Woche 59	155 (51,7)	172 (57,3)	k.D.	k.D.
Woche 61	147 (49,0)	174 (58,0)	88 (30,8)	100 (35,0)
Woche 63	138 (46,0)	164 (54,7)	k.D.	k.D.
Woche 65	130 (43,3)	165 (55,0)	k.D.	k.D.
Woche 67	124 (41,3)	170 (56,7)	68 (23,8)	88 (30,8)
Woche 69	106 (35,3)	153 (51,0)	k.D.	k.D.
Woche 71	96 (32,0)	149 (49,7)	k.D.	k.D.
Woche 73	91 (30,3)	144 (48,0)	49 (17,1)	83 (29,0)
Woche 75	82 (27,3)	143 (47,7)	k.D.	k.D.
Woche 77	79 (26,3)	142 (47,3)	k.D.	k.D.
Woche 79	67 (22,3)	128 (42,7)	35 (12,2)	73 (25,5)
Woche 81	68 (22,7)	126 (42,0)	k.D.	k.D.
Woche 83	63 (21,0)	129 (43,0)	k.D.	k.D.
Woche 85	53 (17,7)	110 (36,7)	26 (9,1)	63 (22,0)
Woche 87	50 (16,7)	105 (35,0)	k.D.	k.D.
Woche 89	43 (14,3)	97 (32,3)	k.D.	k.D.
Woche 91	42 (14,0)	90 (30,0)	17 (5,9)	46 (16,1)
Woche 93	36 (12,0)	82 (27,3)	k.D.	k.D.
Woche 95	32 (10,7)	80 (26,7)	k.D.	k.D.
Woche 97	27 (9,0)	75 (25,0)	8 (2,8)	29 (10,1)
Woche 99	20 (6,7)	70 (23,3)	k.D.	k.D.
Woche 101	12 (4,0)	58 (19,3)	k.D.	k.D.
Woche 103	12 (4,0)	60 (20,0)	5 (1,7)	26 (9,1)
Woche 105	10 (3,3)	48 (16,0)	k.D.	k.D.
Woche 107	4 (1,3)	33 (11,0)	k.D.	k.D.
Woche 109	6 (2,0)	36 (12,0)	1 (0,3)	14 (4,9)
Woche 111	3 (1,0)	26 (8,7)	k.D.	k.D.
Woche 113	3 (1,0)	26 (8,7)	k.D.	k.D.
Woche 115	2 (0,7)	24 (8,0)	2 (0,7)	12 (4,2)
Woche 117	2 (0,7)	19 (6,3)	k.D.	k.D.

Studie CheckMate 9ER	**FKSI-19**			
	Cabozantinib+Nivolumab n (%)		**Sunitinib n (%)**	
	Datenschnitt vom 30.03.2020	**Datenschnitt vom 10.09.2020**	**Datenschnitt vom 30.03.2020**	**Datenschnitt vom 10.09.2020**
Woche 119	1 (0,3)	13 (4,3)	k.D.	k.D.
Woche 121	k.D.	18 (6,0)	1 (0,3)	6 (2,1)
Woche 123	–	4 (1,3)	–	k.D.
Woche 125	–	5 (1,7)	–	k.D.
Woche 127	–	4 (1,3)	–	4 (1,4)
Woche 129	–	5 (1,7)	–	k.D.
Woche 131	–	4 (1,3)	–	k.D.
Woche 133	–	3 (1,0)	–	2 (0,7)
Woche 135	–	2 (0,7)	–	k.D.
Woche 137	–	3 (1,0)	–	k.D.
Woche 139	–	2 (0,7)	–	2 (0,7)
Woche 141	–	2 (0,7)	–	k.D.
Woche 201	40 (13,3)	57 (19,0)	78 (27,3)	92 (32,2)
Woche 202	15 (5,0)	33 (11,0)	43 (15,0)	54 (18,9)
Subpopulation D1				
Anzahl Patienten in Population	71	71	68	68
Studienbeginn	69 (97,2)	69 (97,2)	67 (98,5)	67 (98,5)
Woche 3	67 (94,4)	67 (94,4)	k.D.	k.D.
Woche 5	63 (88,7)	63 (88,7)	k.D.	k.D.
Woche 7	64 (90,1)	64 (90,1)	64 (94,1)	64 (94,1)
Woche 9	61 (85,9)	61 (85,9)	k.D.	k.D.
Woche 11	61 (85,9)	61 (85,9)	k.D.	k.D.
Woche 13	60 (84,5)	60 (84,5)	55 (80,9)	55 (80,9)
Woche 15	54 (76,1)	54 (76,1)	k.D.	k.D.
Woche 17	63 (88,7)	63 (88,7)	k.D.	k.D.
Woche 19	57 (80,3)	57 (80,3)	54 (79,4)	54 (79,4)
Woche 21	59 (83,1)	59 (83,1)	k.D.	k.D.
Woche 23	56 (78,9)	56 (78,9)	k.D.	k.D.
Woche 25	58 (81,7)	58 (81,7)	49 (72,1)	49 (72,1)
Woche 27	56 (78,9)	56 (78,9)	k.D.	k.D.
Woche 29	52 (73,2)	52 (73,2)	k.D.	k.D.
Woche 31	54 (76,1)	54 (76,1)	42 (61,8)	42 (61,8)

Studie CheckMate 9ER	**FKSI-19**			
	Cabozantinib+Nivolumab n (%)		**Sunitinib n (%)**	
	Datenschnitt vom 30.03.2020	**Datenschnitt vom 10.09.2020**	**Datenschnitt vom 30.03.2020**	**Datenschnitt vom 10.09.2020**
Woche 33	56 (78,9)	56 (78,9)	k.D.	k.D.
Woche 35	54 (76,1)	54 (76,1)	k.D.	k.D.
Woche 37	48 (67,6)	48 (67,6)	47 (69,1)	47 (69,1)
Woche 39	52 (73,2)	52 (73,2)	k.D.	k.D.
Woche 41	51 (71,8)	52 (73,2)	k.D.	k.D.
Woche 43	52 (73,2)	52 (73,2)	42 (61,8)	42 (61,8)
Woche 45	47 (66,2)	48 (67,6)	k.D.	k.D.
Woche 47	50 (70,4)	51 (71,8)	k.D.	k.D.
Woche 49	50 (70,4)	52 (73,2)	36 (52,9)	36 (52,9)
Woche 51	49 (69,0)	51 (71,8)	k.D.	k.D.
Woche 53	49 (69,0)	52 (73,2)	k.D.	k.D.
Woche 55	41 (57,7)	46 (64,8)	35 (51,5)	38 (55,9)
Woche 57	40 (56,3)	48 (67,6)	k.D.	k.D.
Woche 59	40 (56,3)	46 (64,8)	k.D.	k.D.
Woche 61	40 (56,3)	48 (67,6)	27 (39,7)	31 (45,6)
Woche 63	36 (50,7)	42 (59,2)	k.D.	k.D.
Woche 65	33 (46,5)	43 (60,6)	k.D.	k.D.
Woche 67	32 (45,1)	44 (62,0)	23 (33,8)	30 (44,1)
Woche 69	26 (36,6)	38 (53,5)	k.D.	k.D.
Woche 71	24 (33,8)	38 (53,5)	k.D.	k.D.
Woche 73	23 (32,4)	35 (49,3)	17 (25,0)	28 (41,2)
Woche 75	19 (26,8)	35 (49,3)	k.D.	k.D.
Woche 77	18 (25,4)	32 (45,1)	k.D.	k.D.
Woche 79	16 (22,5)	31 (43,7)	12 (17,6)	25 (36,8)
Woche 81	17 (23,9)	29 (40,8)	k.D.	k.D.
Woche 83	17 (23,9)	33 (46,5)	k.D.	k.D.
Woche 85	15 (21,1)	27 (38,0)	9 (13,2)	21 (30,9)
Woche 87	13 (18,3)	24 (33,8)	k.D.	k.D.
Woche 89	12 (16,9)	25 (35,2)	k.D.	k.D.
Woche 91	13 (18,3)	24 (33,8)	6 (8,8)	18 (26,5)
Woche 93	11 (15,5)	23 (32,4)	k.D.	k.D.
Woche 95	11 (15,5)	22 (31,0)	k.D.	k.D.

Studie CheckMate 9ER	**FKSI-19**			
	Cabozantinib+Nivolumab n (%)		**Sunitinib n (%)**	
	Datenschnitt vom 30.03.2020	**Datenschnitt vom 10.09.2020**	**Datenschnitt vom 30.03.2020**	**Datenschnitt vom 10.09.2020**
Woche 97	12 (16,9)	21 (29,6)	2 (2,9)	11 (16,2)
Woche 99	8 (11,3)	17 (23,9)	k.D.	k.D.
Woche 101	3 (4,2)	14 (19,7)	k.D.	k.D.
Woche 103	4 (5,6)	15 (21,1)	1 (1,5)	10 (14,7)
Woche 105	3 (4,2)	13 (18,3)	k.D.	k.D.
Woche 107	–	8 (11,3)	–	k.D.
Woche 109	1 (1,4)	11 (15,5)	k.D.	5 (7,4)
Woche 111	–	7 (9,9)	–	k.D.
Woche 113	1 (1,4)	8 (11,3)	k.D.	k.D.
Woche 115	1 (1,4)	7 (9,9)	k.D.	5 (7,4)
Woche 117	1 (1,4)	7 (9,9)	k.D.	k.D.
Woche 119	–	7 (9,9)	–	k.D.
Woche 121	–	8 (11,3)	–	1 (1,5)
Woche 123	–	2 (2,8)	–	k.D.
Woche 125	–	1 (1,4)	–	k.D.
Woche 127	–	2 (2,8)	–	1 (1,5)
Woche 129	–	1 (1,4)	–	k.D.
Woche 131	–	1 (1,4)	–	k.D.
Woche 133	–	1 (1,4)	–	k.D.
Woche 135	–	1 (1,4)	–	k.D.
Woche 137	–	1 (1,4)	–	k.D.
Woche 139	–	1 (1,4)	–	k.D.
Woche 141	–	1 (1,4)	–	k.D.
Woche 201	4 (5,6)	8 (11,3)	11 (16,2)	16 (23,5)
Woche 202	1 (1,4)	2 (2,8)	7 (10,3)	11 (16,2)
Subpopulation D2				
Anzahl Patienten in Population	229	229	218	218
Studienbeginn	227 (99,1)	227 (99,1)	218 (100,0)	218 (100,0)
Woche 3	214 (93,4)	214 (93,4)	k.D.	k.D.
Woche 5	206 (90,0)	206 (90,0)	k.D.	k.D.
Woche 7	201 (87,8)	201 (87,8)	199 (91,3)	199 (91,3)
Woche 9	200 (87,3)	200 (87,3)	k.D.	k.D.

Studie CheckMate 9ER	**FKSI-19**			
	Cabozantinib+Nivolumab n (%)		**Sunitinib n (%)**	
	Datenschnitt vom 30.03.2020	**Datenschnitt vom 10.09.2020**	**Datenschnitt vom 30.03.2020**	**Datenschnitt vom 10.09.2020**
Woche 11	189 (82,5)	189 (82,5)	k.D.	k.D.
Woche 13	189 (82,5)	189 (82,5)	171 (78,4)	171 (78,4)
Woche 15	192 (83,8)	192 (83,8)	k.D.	k.D.
Woche 17	183 (79,9)	183 (79,9)	k.D.	k.D.
Woche 19	187 (81,7)	187 (81,7)	148 (67,9)	148 (67,9)
Woche 21	180 (78,6)	180 (78,6)	k.D.	k.D.
Woche 23	180 (78,6)	180 (78,6)	k.D.	k.D.
Woche 25	173 (75,5)	174 (76,0)	131 (60,1)	131 (60,1)
Woche 27	169 (73,8)	169 (73,8)	k.D.	k.D.
Woche 29	169 (73,8)	169 (73,8)	k.D.	k.D.
Woche 31	165 (72,1)	165 (72,1)	121 (55,5)	121 (55,5)
Woche 33	159 (69,4)	159 (69,4)	k.D.	k.D.
Woche 35	161 (70,3)	161 (70,3)	k.D.	k.D.
Woche 37	152 (66,4)	152 (66,4)	106 (48,6)	106 (48,6)
Woche 39	145 (63,3)	145 (63,3)	k.D.	k.D.
Woche 41	147 (64,2)	147 (64,2)	k.D.	k.D.
Woche 43	142 (62,0)	142 (62,0)	101 (46,3)	102 (46,8)
Woche 45	135 (59,0)	138 (60,3)	k.D.	k.D.
Woche 47	119 (52,0)	121 (52,8)	k.D.	k.D.
Woche 49	125 (54,6)	128 (55,9)	81 (37,2)	83 (38,1)
Woche 51	121 (52,8)	125 (54,6)	k.D.	k.D.
Woche 53	119 (52,0)	126 (55,0)	k.D.	k.D.
Woche 55	113 (49,3)	122 (53,3)	76 (34,9)	79 (36,2)
Woche 57	113 (49,3)	123 (53,7)	k.D.	k.D.
Woche 59	115 (50,2)	126 (55,0)	k.D.	k.D.
Woche 61	107 (46,7)	126 (55,0)	61 (28,0)	69 (31,7)
Woche 63	102 (44,5)	122 (53,3)	k.D.	k.D.
Woche 65	97 (42,4)	122 (53,3)	k.D.	k.D.
Woche 67	92 (40,2)	126 (55,0)	45 (20,6)	58 (26,6)
Woche 69	80 (34,9)	115 (50,2)	k.D.	k.D.
Woche 71	72 (31,4)	111 (48,5)	k.D.	k.D.
Woche 73	68 (29,7)	109 (47,6)	32 (14,7)	55 (25,2)

Studie CheckMate 9ER	**FKSI-19**			
	Cabozantinib+Nivolumab n (%)		**Sunitinib n (%)**	
	Datenschnitt vom 30.03.2020	**Datenschnitt vom 10.09.2020**	**Datenschnitt vom 30.03.2020**	**Datenschnitt vom 10.09.2020**
Woche 75	63 (27,5)	108 (47,2)	k.D.	k.D.
Woche 77	61 (26,6)	110 (48,0)	k.D.	k.D.
Woche 79	51 (22,3)	97 (42,4)	23 (10,6)	48 (22,0)
Woche 81	51 (22,3)	97 (42,4)	k.D.	k.D.
Woche 83	46 (20,1)	96 (41,9)	k.D.	k.D.
Woche 85	38 (16,6)	83 (36,2)	17 (7,8)	42 (19,3)
Woche 87	37 (16,2)	81 (35,4)	k.D.	k.D.
Woche 89	31 (13,5)	72 (31,4)	k.D.	k.D.
Woche 91	29 (12,7)	66 (28,8)	11 (5,0)	28 (12,8)
Woche 93	25 (10,9)	59 (25,8)	k.D.	k.D.
Woche 95	21 (9,2)	58 (25,3)	k.D.	k.D.
Woche 97	15 (6,6)	54 (23,6)	6 (2,8)	18 (8,3)
Woche 99	12 (5,2)	53 (23,1)	k.D.	k.D.
Woche 101	9 (3,9)	44 (19,2)	k.D.	k.D.
Woche 103	8 (3,5)	45 (19,7)	4 (1,8)	16 (7,3)
Woche 105	7 (3,1)	35 (15,3)	k.D.	k.D.
Woche 107	4 (1,7)	25 (10,9)	k.D.	k.D.
Woche 109	5 (2,2)	25 (10,9)	1 (0,5)	9 (4,1)
Woche 111	3 (1,3)	19 (8,3)	k.D.	k.D.
Woche 113	2 (0,9)	18 (7,9)	k.D.	k.D.
Woche 115	1 (0,4)	17 (7,4)	2 (0,9)	7 (3,2)
Woche 117	1 (0,4)	12 (5,2)	k.D.	k.D.
Woche 119	1 (0,4)	6 (2,6)	k.D.	k.D.
Woche 121	k.D.	10 (4,4)	1 (0,5)	5 (2,3)
Woche 123	–	2 (0,9)	–	k.D.
Woche 125	–	4 (1,7)	–	k.D.
Woche 127	–	2 (0,9)	–	3 (1,4)
Woche 129	–	4 (1,7)	–	k.D.
Woche 131	–	3 (1,3)	–	k.D.
Woche 133	–	2 (0,9)	–	2 (0,9)
Woche 135	–	1 (0,4)	–	k.D.
Woche 137	–	2 (0,9)	–	k.D.

Studie CheckMate 9ER	FKSI-19			
	Cabozantinib+Nivolumab n (%)		Sunitinib n (%)	
	Datenschnitt vom 30.03.2020	Datenschnitt vom 10.09.2020	Datenschnitt vom 30.03.2020	Datenschnitt vom 10.09.2020
Woche 139	–	1 (0,4)	–	2 (0,9)
Woche 141	–	1 (0,4)	–	k.D.
Woche 201	36 (15,7)	49 (21,4)	67 (30,7)	76 (34,9)
Woche 202	14 (6,1)	31 (13,5)	36 (16,5)	43 (19,7)
Abkürzungen: FKSI: Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index; k.D.: keine Daten.				

FKSI-DRS

Tabelle 4-163: Rücklaufquoten für FKSI-DRS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie CheckMate 9ER	FKSI-DRS			
	Cabozantinib+Nivolumab n (%)		Sunitinib n (%)	
	Datenschnitt vom 30.03.2020	Datenschnitt vom 10.09.2020	Datenschnitt vom 30.03.2020	Datenschnitt vom 10.09.2020
Gesamtpopulation				
Anzahl Patienten in Population	300	300	286	286
Studienbeginn	296 (98,7)	296 (98,7)	285 (99,7)	285 (99,7)
Woche 3	281 (93,7)	281 (93,7)	k.D.	k.D.
Woche 5	269 (89,7)	269 (89,7)	k.D.	k.D.
Woche 7	265 (88,3)	265 (88,3)	263 (92,0)	263 (92,0)
Woche 9	261 (87,0)	261 (87,0)	k.D.	k.D.
Woche 11	250 (83,3)	250 (83,3)	k.D.	k.D.
Woche 13	249 (83,0)	249 (83,0)	226 (79,0)	226 (79,0)
Woche 15	246 (82,0)	246 (82,0)	k.D.	k.D.
Woche 17	246 (82,0)	246 (82,0)	k.D.	k.D.
Woche 19	244 (81,3)	244 (81,3)	202 (70,6)	202 (70,6)
Woche 21	239 (79,7)	239 (79,7)	k.D.	k.D.
Woche 23	236 (78,7)	236 (78,7)	k.D.	k.D.
Woche 25	231 (77,0)	232 (77,3)	180 (62,9)	180 (62,9)
Woche 27	225 (75,0)	225 (75,0)	k.D.	k.D.
Woche 29	221 (73,7)	221 (73,7)	k.D.	k.D.

Studie CheckMate 9ER	**FKSI-DRS**			
	Cabozantinib+Nivolumab n (%)		**Sunitinib n (%)**	
	Datenschnitt vom 30.03.2020	**Datenschnitt vom 10.09.2020**	**Datenschnitt vom 30.03.2020**	**Datenschnitt vom 10.09.2020**
Woche 31	219 (73,0)	219 (73,0)	163 (57,0)	163 (57,0)
Woche 33	215 (71,7)	215 (71,7)	k.D.	k.D.
Woche 35	215 (71,7)	215 (71,7)	k.D.	k.D.
Woche 37	200 (66,7)	200 (66,7)	153 (53,5)	153 (53,5)
Woche 39	197 (65,7)	197 (65,7)	k.D.	k.D.
Woche 41	198 (66,0)	199 (66,3)	k.D.	k.D.
Woche 43	194 (64,7)	194 (64,7)	143 (50,0)	144 (50,3)
Woche 45	182 (60,7)	186 (62,0)	k.D.	k.D.
Woche 47	169 (56,3)	172 (57,3)	k.D.	k.D.
Woche 49	175 (58,3)	180 (60,0)	117 (40,9)	119 (41,6)
Woche 51	170 (56,7)	176 (58,7)	k.D.	k.D.
Woche 53	168 (56,0)	178 (59,3)	k.D.	k.D.
Woche 55	154 (51,3)	168 (56,0)	111 (38,8)	117 (40,9)
Woche 57	153 (51,0)	171 (57,0)	k.D.	k.D.
Woche 59	155 (51,7)	172 (57,3)	k.D.	k.D.
Woche 61	147 (49,0)	174 (58,0)	88 (30,8)	100 (35,0)
Woche 63	138 (46,0)	164 (54,7)	k.D.	k.D.
Woche 65	130 (43,3)	165 (55,0)	k.D.	k.D.
Woche 67	124 (41,3)	170 (56,7)	68 (23,8)	88 (30,8)
Woche 69	106 (35,3)	153 (51,0)	k.D.	k.D.
Woche 71	96 (32,0)	149 (49,7)	k.D.	k.D.
Woche 73	91 (30,3)	144 (48,0)	49 (17,1)	83 (29,0)
Woche 75	82 (27,3)	143 (47,7)	k.D.	k.D.
Woche 77	79 (26,3)	142 (47,3)	k.D.	k.D.
Woche 79	67 (22,3)	128 (42,7)	35 (12,2)	73 (25,5)
Woche 81	68 (22,7)	126 (42,0)	k.D.	k.D.
Woche 83	63 (21,0)	129 (43,0)	k.D.	k.D.
Woche 85	53 (17,7)	110 (36,7)	26 (9,1)	63 (22,0)
Woche 87	50 (16,7)	105 (35,0)	k.D.	k.D.
Woche 89	43 (14,3)	97 (32,3)	k.D.	k.D.
Woche 91	42 (14,0)	90 (30,0)	17 (5,9)	46 (16,1)
Woche 93	36 (12,0)	82 (27,3)	k.D.	k.D.

Studie CheckMate 9ER	**FKSI-DRS**			
	Cabozantinib+Nivolumab n (%)		**Sunitinib n (%)**	
	Datenschnitt vom 30.03.2020	**Datenschnitt vom 10.09.2020**	**Datenschnitt vom 30.03.2020**	**Datenschnitt vom 10.09.2020**
Woche 95	32 (10,7)	80 (26,7)	k.D.	k.D.
Woche 97	27 (9,0)	75 (25,0)	8 (2,8)	29 (10,1)
Woche 99	20 (6,7)	70 (23,3)	k.D.	k.D.
Woche 101	12 (4,0)	58 (19,3)	k.D.	k.D.
Woche 103	12 (4,0)	60 (20,0)	5 (1,7)	26 (9,1)
Woche 105	10 (3,3)	48 (16,0)	k.D.	k.D.
Woche 107	4 (1,3)	33 (11,0)	k.D.	k.D.
Woche 109	6 (2,0)	36 (12,0)	1 (0,3)	14 (4,9)
Woche 111	3 (1,0)	26 (8,7)	k.D.	k.D.
Woche 113	3 (1,0)	26 (8,7)	k.D.	k.D.
Woche 115	2 (0,7)	24 (8,0)	2 (0,7)	12 (4,2)
Woche 117	2 (0,7)	19 (6,3)	k.D.	k.D.
Woche 119	1 (0,3)	13 (4,3)	k.D.	k.D.
Woche 121	k.D.	18 (6,0)	1 (0,3)	6 (2,1)
Woche 123	–	4 (1,3)	–	k.D.
Woche 125	–	5 (1,7)	–	k.D.
Woche 127	–	4 (1,3)	–	4 (1,4)
Woche 129	–	5 (1,7)	–	k.D.
Woche 131	–	4 (1,3)	–	k.D.
Woche 133	–	3 (1,0)	–	2 (0,7)
Woche 135	–	2 (0,7)	–	k.D.
Woche 137	–	3 (1,0)	–	k.D.
Woche 139	–	2 (0,7)	–	2 (0,7)
Woche 141	–	2 (0,7)	–	k.D.
Woche 201	40 (13,3)	57 (19,0)	78 (27,3)	92 (32,2)
Woche 202	15 (5,0)	33 (11,0)	43 (15,0)	54 (18,9)
Subpopulation D1				
Anzahl Patienten in Population	71	71	68	68
Studienbeginn	69 (97,2)	69 (97,2)	67 (98,5)	67 (98,5)
Woche 3	67 (94,4)	67 (94,4)	k.D.	k.D.
Woche 5	63 (88,7)	63 (88,7)	k.D.	k.D.
Woche 7	64 (90,1)	64 (90,1)	64 (94,1)	64 (94,1)

Studie CheckMate 9ER	**FKSI-DRS**			
	Cabozantinib+Nivolumab n (%)		**Sunitinib n (%)**	
	Datenschnitt vom 30.03.2020	**Datenschnitt vom 10.09.2020**	**Datenschnitt vom 30.03.2020**	**Datenschnitt vom 10.09.2020**
Woche 9	61 (85,9)	61 (85,9)	k.D.	k.D.
Woche 11	61 (85,9)	61 (85,9)	k.D.	k.D.
Woche 13	60 (84,5)	60 (84,5)	55 (80,9)	55 (80,9)
Woche 15	54 (76,1)	54 (76,1)	k.D.	k.D.
Woche 17	63 (88,7)	63 (88,7)	k.D.	k.D.
Woche 19	57 (80,3)	57 (80,3)	54 (79,4)	54 (79,4)
Woche 21	59 (83,1)	59 (83,1)	k.D.	k.D.
Woche 23	56 (78,9)	56 (78,9)	k.D.	k.D.
Woche 25	58 (81,7)	58 (81,7)	49 (72,1)	49 (72,1)
Woche 27	56 (78,9)	56 (78,9)	k.D.	k.D.
Woche 29	52 (73,2)	52 (73,2)	k.D.	k.D.
Woche 31	54 (76,1)	54 (76,1)	42 (61,8)	42 (61,8)
Woche 33	56 (78,9)	56 (78,9)	k.D.	k.D.
Woche 35	54 (76,1)	54 (76,1)	k.D.	k.D.
Woche 37	48 (67,6)	48 (67,6)	47 (69,1)	47 (69,1)
Woche 39	52 (73,2)	52 (73,2)	k.D.	k.D.
Woche 41	51 (71,8)	52 (73,2)	k.D.	k.D.
Woche 43	52 (73,2)	52 (73,2)	42 (61,8)	42 (61,8)
Woche 45	47 (66,2)	48 (67,6)	k.D.	k.D.
Woche 47	50 (70,4)	51 (71,8)	k.D.	k.D.
Woche 49	50 (70,4)	52 (73,2)	36 (52,9)	36 (52,9)
Woche 51	49 (69,0)	51 (71,8)	k.D.	k.D.
Woche 53	49 (69,0)	52 (73,2)	k.D.	k.D.
Woche 55	41 (57,7)	46 (64,8)	35 (51,5)	38 (55,9)
Woche 57	40 (56,3)	48 (67,6)	k.D.	k.D.
Woche 59	40 (56,3)	46 (64,8)	k.D.	k.D.
Woche 61	40 (56,3)	48 (67,6)	27 (39,7)	31 (45,6)
Woche 63	36 (50,7)	42 (59,2)	k.D.	k.D.
Woche 65	33 (46,5)	43 (60,6)	k.D.	k.D.
Woche 67	32 (45,1)	44 (62,0)	23 (33,8)	30 (44,1)
Woche 69	26 (36,6)	38 (53,5)	k.D.	k.D.
Woche 71	24 (33,8)	38 (53,5)	k.D.	k.D.

Studie CheckMate 9ER	**FKSI-DRS**			
	Cabozantinib+Nivolumab n (%)		**Sunitinib n (%)**	
	Datenschnitt vom 30.03.2020	**Datenschnitt vom 10.09.2020**	**Datenschnitt vom 30.03.2020**	**Datenschnitt vom 10.09.2020**
Woche 73	23 (32,4)	35 (49,3)	17 (25,0)	28 (41,2)
Woche 75	19 (26,8)	35 (49,3)	k.D.	k.D.
Woche 77	18 (25,4)	32 (45,1)	k.D.	k.D.
Woche 79	16 (22,5)	31 (43,7)	12 (17,6)	25 (36,8)
Woche 81	17 (23,9)	29 (40,8)	k.D.	k.D.
Woche 83	17 (23,9)	33 (46,5)	k.D.	k.D.
Woche 85	15 (21,1)	27 (38,0)	9 (13,2)	21 (30,9)
Woche 87	13 (18,3)	24 (33,8)	k.D.	k.D.
Woche 89	12 (16,9)	25 (35,2)	k.D.	k.D.
Woche 91	13 (18,3)	24 (33,8)	6 (8,8)	18 (26,5)
Woche 93	11 (15,5)	23 (32,4)	k.D.	k.D.
Woche 95	11 (15,5)	22 (31,0)	k.D.	k.D.
Woche 97	12 (16,9)	21 (29,6)	2 (2,9)	11 (16,2)
Woche 99	8 (11,3)	17 (23,9)	k.D.	k.D.
Woche 101	3 (4,2)	14 (19,7)	k.D.	k.D.
Woche 103	4 (5,6)	15 (21,1)	1 (1,5)	10 (14,7)
Woche 105	3 (4,2)	13 (18,3)	k.D.	k.D.
Woche 107	–	8 (11,3)	–	k.D.
Woche 109	1 (1,4)	11 (15,5)	k.D.	5 (7,4)
Woche 111	–	7 (9,9)	–	k.D.
Woche 113	1 (1,4)	8 (11,3)	k.D.	k.D.
Woche 115	1 (1,4)	7 (9,9)	k.D.	5 (7,4)
Woche 117	1 (1,4)	7 (9,9)	k.D.	k.D.
Woche 119	–	7 (9,9)	–	k.D.
Woche 121	–	8 (11,3)	–	1 (1,5)
Woche 123	–	2 (2,8)	–	k.D.
Woche 125	–	1 (1,4)	–	k.D.
Woche 127	–	2 (2,8)	–	1 (1,5)
Woche 129	–	1 (1,4)	–	k.D.
Woche 131	–	1 (1,4)	–	k.D.
Woche 133	–	1 (1,4)	–	k.D.
Woche 135	–	1 (1,4)	–	k.D.

Studie CheckMate 9ER	**FKSI-DRS**			
	Cabozantinib+Nivolumab n (%)		**Sunitinib n (%)**	
	Datenschnitt vom 30.03.2020	**Datenschnitt vom 10.09.2020**	**Datenschnitt vom 30.03.2020**	**Datenschnitt vom 10.09.2020**
Woche 137	–	1 (1,4)	–	k.D.
Woche 139	–	1 (1,4)	–	k.D.
Woche 141	–	1 (1,4)	–	k.D.
Woche 201	4 (5,6)	8 (11,3)	11 (16,2)	16 (23,5)
Woche 202	1 (1,4)	2 (2,8)	7 (10,3)	11 (16,2)
Subpopulation D2				
Anzahl Patienten in Population	229	229	218	218
Studienbeginn	227 (99,1)	227 (99,1)	218 (100,0)	218 (100,0)
Woche 3	214 (93,4)	214 (93,4)	k.D.	k.D.
Woche 5	206 (90,0)	206 (90,0)	k.D.	k.D.
Woche 7	201 (87,8)	201 (87,8)	199 (91,3)	199 (91,3)
Woche 9	200 (87,3)	200 (87,3)	k.D.	k.D.
Woche 11	189 (82,5)	189 (82,5)	k.D.	k.D.
Woche 13	189 (82,5)	189 (82,5)	171 (78,4)	171 (78,4)
Woche 15	192 (83,8)	192 (83,8)	k.D.	k.D.
Woche 17	183 (79,9)	183 (79,9)	k.D.	k.D.
Woche 19	187 (81,7)	187 (81,7)	148 (67,9)	148 (67,9)
Woche 21	180 (78,6)	180 (78,6)	k.D.	k.D.
Woche 23	180 (78,6)	180 (78,6)	k.D.	k.D.
Woche 25	173 (75,5)	174 (76,0)	131 (60,1)	131 (60,1)
Woche 27	169 (73,8)	169 (73,8)	k.D.	k.D.
Woche 29	169 (73,8)	169 (73,8)	k.D.	k.D.
Woche 31	165 (72,1)	165 (72,1)	121 (55,5)	121 (55,5)
Woche 33	159 (69,4)	159 (69,4)	k.D.	k.D.
Woche 35	161 (70,3)	161 (70,3)	k.D.	k.D.
Woche 37	152 (66,4)	152 (66,4)	106 (48,6)	106 (48,6)
Woche 39	145 (63,3)	145 (63,3)	k.D.	k.D.
Woche 41	147 (64,2)	147 (64,2)	k.D.	k.D.
Woche 43	142 (62,0)	142 (62,0)	101 (46,3)	102 (46,8)
Woche 45	135 (59,0)	138 (60,3)	k.D.	k.D.
Woche 47	119 (52,0)	121 (52,8)	k.D.	k.D.
Woche 49	125 (54,6)	128 (55,9)	81 (37,2)	83 (38,1)

Studie CheckMate 9ER	**FKSI-DRS**			
	Cabozantinib+Nivolumab n (%)		**Sunitinib n (%)**	
	Datenschnitt vom 30.03.2020	**Datenschnitt vom 10.09.2020**	**Datenschnitt vom 30.03.2020**	**Datenschnitt vom 10.09.2020**
Woche 51	121 (52,8)	125 (54,6)	k.D.	k.D.
Woche 53	119 (52,0)	126 (55,0)	k.D.	k.D.
Woche 55	113 (49,3)	122 (53,3)	76 (34,9)	79 (36,2)
Woche 57	113 (49,3)	123 (53,7)	k.D.	k.D.
Woche 59	115 (50,2)	126 (55,0)	k.D.	k.D.
Woche 61	107 (46,7)	126 (55,0)	61 (28,0)	69 (31,7)
Woche 63	102 (44,5)	122 (53,3)	k.D.	k.D.
Woche 65	97 (42,4)	122 (53,3)	k.D.	k.D.
Woche 67	92 (40,2)	126 (55,0)	45 (20,6)	58 (26,6)
Woche 69	80 (34,9)	115 (50,2)	k.D.	k.D.
Woche 71	72 (31,4)	111 (48,5)	k.D.	k.D.
Woche 73	68 (29,7)	109 (47,6)	32 (14,7)	55 (25,2)
Woche 75	63 (27,5)	108 (47,2)	k.D.	k.D.
Woche 77	61 (26,6)	110 (48,0)	k.D.	k.D.
Woche 79	51 (22,3)	97 (42,4)	23 (10,6)	48 (22,0)
Woche 81	51 (22,3)	97 (42,4)	k.D.	k.D.
Woche 83	46 (20,1)	96 (41,9)	k.D.	k.D.
Woche 85	38 (16,6)	83 (36,2)	17 (7,8)	42 (19,3)
Woche 87	37 (16,2)	81 (35,4)	k.D.	k.D.
Woche 89	31 (13,5)	72 (31,4)	k.D.	k.D.
Woche 91	29 (12,7)	66 (28,8)	11 (5,0)	28 (12,8)
Woche 93	25 (10,9)	59 (25,8)	k.D.	k.D.
Woche 95	21 (9,2)	58 (25,3)	k.D.	k.D.
Woche 97	15 (6,6)	54 (23,6)	6 (2,8)	18 (8,3)
Woche 99	12 (5,2)	53 (23,1)	k.D.	k.D.
Woche 101	9 (3,9)	44 (19,2)	k.D.	k.D.
Woche 103	8 (3,5)	45 (19,7)	4 (1,8)	16 (7,3)
Woche 105	7 (3,1)	35 (15,3)	k.D.	k.D.
Woche 107	4 (1,7)	25 (10,9)	k.D.	k.D.
Woche 109	5 (2,2)	25 (10,9)	1 (0,5)	9 (4,1)
Woche 111	3 (1,3)	19 (8,3)	k.D.	k.D.
Woche 113	2 (0,9)	18 (7,9)	k.D.	k.D.

Studie CheckMate 9ER	FKSI-DRS			
	Cabozantinib+Nivolumab n (%)		Sunitinib n (%)	
	Datenschnitt vom 30.03.2020	Datenschnitt vom 10.09.2020	Datenschnitt vom 30.03.2020	Datenschnitt vom 10.09.2020
Woche 115	1 (0,4)	17 (7,4)	2 (0,9)	7 (3,2)
Woche 117	1 (0,4)	12 (5,2)	k.D.	k.D.
Woche 119	1 (0,4)	6 (2,6)	k.D.	k.D.
Woche 121	k.D.	10 (4,4)	1 (0,5)	5 (2,3)
Woche 123	–	2 (0,9)	–	k.D.
Woche 125	–	4 (1,7)	–	k.D.
Woche 127	–	2 (0,9)	–	3 (1,4)
Woche 129	–	4 (1,7)	–	k.D.
Woche 131	–	3 (1,3)	–	k.D.
Woche 133	–	2 (0,9)	–	2 (0,9)
Woche 135	–	1 (0,4)	–	k.D.
Woche 137	–	2 (0,9)	–	k.D.
Woche 139	–	1 (0,4)	–	2 (0,9)
Woche 141	–	1 (0,4)	–	k.D.
Woche 201	36 (15,7)	49 (21,4)	67 (30,7)	76 (34,9)
Woche 202	14 (6,1)	31 (13,5)	36 (16,5)	43 (19,7)
Abkürzungen: DRS: Disease-Related Symptoms; FKSI: Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index; k.D.: keine Daten.				

Teilskalen FKSI-19

Tabelle 4-164: Rücklaufquoten für die Teilskala FKSI-DRS-Physical aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie CheckMate 9ER	FKSI-DRS-Physical			
	Cabozantinib+Nivolumab n (%)		Sunitinib n (%)	
	Datenschnitt vom 30.03.2020	Datenschnitt vom 10.09.2020	Datenschnitt vom 30.03.2020	Datenschnitt vom 10.09.2020
Gesamtpopulation				
Anzahl Patienten in Population	300	300	286	286
Studienbeginn	296 (98,7)	296 (98,7)	285 (99,7)	285 (99,7)
Woche 3	280 (93,3)	280 (93,3)	k.D.	k.D.
Woche 5	268 (89,3)	268 (89,3)	k.D.	k.D.

Studie CheckMate 9ER	**FKSI-DRS-Physical**			
	Cabozantinib+Nivolumab n (%)		**Sunitinib n (%)**	
	Datenschnitt vom 30.03.2020	**Datenschnitt vom 10.09.2020**	**Datenschnitt vom 30.03.2020**	**Datenschnitt vom 10.09.2020**
Woche 7	265 (88,3)	265 (88,3)	263 (92,0)	263 (92,0)
Woche 9	260 (86,7)	260 (86,7)	k.D.	k.D.
Woche 11	250 (83,3)	250 (83,3)	k.D.	k.D.
Woche 13	249 (83,0)	249 (83,0)	226 (79,0)	226 (79,0)
Woche 15	246 (82,0)	246 (82,0)	k.D.	k.D.
Woche 17	246 (82,0)	246 (82,0)	k.D.	k.D.
Woche 19	244 (81,3)	244 (81,3)	202 (70,6)	202 (70,6)
Woche 21	239 (79,7)	239 (79,7)	k.D.	k.D.
Woche 23	236 (78,7)	236 (78,7)	k.D.	k.D.
Woche 25	231 (77,0)	232 (77,3)	180 (62,9)	180 (62,9)
Woche 27	225 (75,0)	225 (75,0)	k.D.	k.D.
Woche 29	221 (73,7)	221 (73,7)	k.D.	k.D.
Woche 31	219 (73,0)	219 (73,0)	163 (57,0)	163 (57,0)
Woche 33	215 (71,7)	215 (71,7)	k.D.	k.D.
Woche 35	215 (71,7)	215 (71,7)	k.D.	k.D.
Woche 37	200 (66,7)	200 (66,7)	153 (53,5)	153 (53,5)
Woche 39	197 (65,7)	197 (65,7)	k.D.	k.D.
Woche 41	198 (66,0)	199 (66,3)	k.D.	k.D.
Woche 43	194 (64,7)	194 (64,7)	143 (50,0)	144 (50,3)
Woche 45	182 (60,7)	186 (62,0)	k.D.	k.D.
Woche 47	169 (56,3)	172 (57,3)	k.D.	k.D.
Woche 49	175 (58,3)	180 (60,0)	117 (40,9)	119 (41,6)
Woche 51	170 (56,7)	176 (58,7)	k.D.	k.D.
Woche 53	168 (56,0)	178 (59,3)	k.D.	k.D.
Woche 55	154 (51,3)	168 (56,0)	111 (38,8)	117 (40,9)
Woche 57	153 (51,0)	171 (57,0)	k.D.	k.D.
Woche 59	155 (51,7)	172 (57,3)	k.D.	k.D.
Woche 61	147 (49,0)	174 (58,0)	88 (30,8)	100 (35,0)
Woche 63	138 (46,0)	164 (54,7)	k.D.	k.D.
Woche 65	130 (43,3)	165 (55,0)	k.D.	k.D.
Woche 67	124 (41,3)	170 (56,7)	68 (23,8)	88 (30,8)
Woche 69	106 (35,3)	153 (51,0)	k.D.	k.D.

Studie CheckMate 9ER	**FKSI-DRS-Physical**			
	Cabozantinib+Nivolumab n (%)		**Sunitinib n (%)**	
	Datenschnitt vom 30.03.2020	**Datenschnitt vom 10.09.2020**	**Datenschnitt vom 30.03.2020**	**Datenschnitt vom 10.09.2020**
Woche 71	96 (32,0)	149 (49,7)	k.D.	k.D.
Woche 73	91 (30,3)	144 (48,0)	49 (17,1)	83 (29,0)
Woche 75	82 (27,3)	143 (47,7)	k.D.	k.D.
Woche 77	79 (26,3)	142 (47,3)	k.D.	k.D.
Woche 79	67 (22,3)	128 (42,7)	35 (12,2)	73 (25,5)
Woche 81	68 (22,7)	126 (42,0)	k.D.	k.D.
Woche 83	63 (21,0)	129 (43,0)	k.D.	k.D.
Woche 85	53 (17,7)	110 (36,7)	26 (9,1)	63 (22,0)
Woche 87	50 (16,7)	105 (35,0)	k.D.	k.D.
Woche 89	43 (14,3)	97 (32,3)	k.D.	k.D.
Woche 91	42 (14,0)	90 (30,0)	17 (5,9)	46 (16,1)
Woche 93	36 (12,0)	82 (27,3)	k.D.	k.D.
Woche 95	32 (10,7)	80 (26,7)	k.D.	k.D.
Woche 97	27 (9,0)	75 (25,0)	8 (2,8)	29 (10,1)
Woche 99	20 (6,7)	70 (23,3)	k.D.	k.D.
Woche 101	12 (4,0)	58 (19,3)	k.D.	k.D.
Woche 103	12 (4,0)	60 (20,0)	5 (1,7)	26 (9,1)
Woche 105	10 (3,3)	48 (16,0)	k.D.	k.D.
Woche 107	4 (1,3)	32 (10,7)	k.D.	k.D.
Woche 109	6 (2,0)	36 (12,0)	1 (0,3)	14 (4,9)
Woche 111	3 (1,0)	26 (8,7)	k.D.	k.D.
Woche 113	3 (1,0)	26 (8,7)	k.D.	k.D.
Woche 115	2 (0,7)	24 (8,0)	2 (0,7)	12 (4,2)
Woche 117	2 (0,7)	19 (6,3)	k.D.	k.D.
Woche 119	1 (0,3)	13 (4,3)	k.D.	k.D.
Woche 121	k.D.	18 (6,0)	1 (0,3)	6 (2,1)
Woche 123	–	4 (1,3)	–	k.D.
Woche 125	–	5 (1,7)	–	k.D.
Woche 127	–	4 (1,3)	–	4 (1,4)
Woche 129	–	5 (1,7)	–	k.D.
Woche 131	–	4 (1,3)	–	k.D.
Woche 133	–	3 (1,0)	–	2 (0,7)

Studie CheckMate 9ER	**FKSI-DRS-Physical**			
	Cabozantinib+Nivolumab n (%)		**Sunitinib n (%)**	
	Datenschnitt vom 30.03.2020	**Datenschnitt vom 10.09.2020**	**Datenschnitt vom 30.03.2020**	**Datenschnitt vom 10.09.2020**
Woche 135	–	2 (0,7)	–	k.D.
Woche 137	–	3 (1,0)	–	k.D.
Woche 139	–	2 (0,7)	–	2 (0,7)
Woche 141	–	2 (0,7)	–	k.D.
Woche 201	40 (13,3)	57 (19,0)	78 (27,3)	92 (32,2)
Woche 202	15 (5,0)	33 (11,0)	43 (15,0)	54 (18,9)
Subpopulation D1				
Anzahl Patienten in Population	71	71	68	68
Studienbeginn	69 (97,2)	69 (97,2)	67 (98,5)	67 (98,5)
Woche 3	66 (93,0)	66 (93,0)	k.D.	k.D.
Woche 5	62 (87,3)	62 (87,3)	k.D.	k.D.
Woche 7	64 (90,1)	64 (90,1)	64 (94,1)	64 (94,1)
Woche 9	60 (84,5)	60 (84,5)	k.D.	k.D.
Woche 11	61 (85,9)	61 (85,9)	k.D.	k.D.
Woche 13	60 (84,5)	60 (84,5)	55 (80,9)	55 (80,9)
Woche 15	54 (76,1)	54 (76,1)	k.D.	k.D.
Woche 17	63 (88,7)	63 (88,7)	k.D.	k.D.
Woche 19	57 (80,3)	57 (80,3)	54 (79,4)	54 (79,4)
Woche 21	59 (83,1)	59 (83,1)	k.D.	k.D.
Woche 23	56 (78,9)	56 (78,9)	k.D.	k.D.
Woche 25	58 (81,7)	58 (81,7)	49 (72,1)	49 (72,1)
Woche 27	56 (78,9)	56 (78,9)	k.D.	k.D.
Woche 29	52 (73,2)	52 (73,2)	k.D.	k.D.
Woche 31	54 (76,1)	54 (76,1)	42 (61,8)	42 (61,8)
Woche 33	56 (78,9)	56 (78,9)	k.D.	k.D.
Woche 35	54 (76,1)	54 (76,1)	k.D.	k.D.
Woche 37	48 (67,6)	48 (67,6)	47 (69,1)	47 (69,1)
Woche 39	52 (73,2)	52 (73,2)	k.D.	k.D.
Woche 41	51 (71,8)	52 (73,2)	k.D.	k.D.
Woche 43	52 (73,2)	52 (73,2)	42 (61,8)	42 (61,8)
Woche 45	47 (66,2)	48 (67,6)	k.D.	k.D.
Woche 47	50 (70,4)	51 (71,8)	k.D.	k.D.

Studie CheckMate 9ER	**FKSI-DRS-Physical**			
	Cabozantinib+Nivolumab n (%)		**Sunitinib n (%)**	
	Datenschnitt vom 30.03.2020	**Datenschnitt vom 10.09.2020**	**Datenschnitt vom 30.03.2020**	**Datenschnitt vom 10.09.2020**
Woche 49	50 (70,4)	52 (73,2)	36 (52,9)	36 (52,9)
Woche 51	49 (69,0)	51 (71,8)	k.D.	k.D.
Woche 53	49 (69,0)	52 (73,2)	k.D.	k.D.
Woche 55	41 (57,7)	46 (64,8)	35 (51,5)	38 (55,9)
Woche 57	40 (56,3)	48 (67,6)	k.D.	k.D.
Woche 59	40 (56,3)	46 (64,8)	k.D.	k.D.
Woche 61	40 (56,3)	48 (67,6)	27 (39,7)	31 (45,6)
Woche 63	36 (50,7)	42 (59,2)	k.D.	k.D.
Woche 65	33 (46,5)	43 (60,6)	k.D.	k.D.
Woche 67	32 (45,1)	44 (62,0)	23 (33,8)	30 (44,1)
Woche 69	26 (36,6)	38 (53,5)	k.D.	k.D.
Woche 71	24 (33,8)	38 (53,5)	k.D.	k.D.
Woche 73	23 (32,4)	35 (49,3)	17 (25,0)	28 (41,2)
Woche 75	19 (26,8)	35 (49,3)	k.D.	k.D.
Woche 77	18 (25,4)	32 (45,1)	k.D.	k.D.
Woche 79	16 (22,5)	31 (43,7)	12 (17,6)	25 (36,8)
Woche 81	17 (23,9)	29 (40,8)	k.D.	k.D.
Woche 83	17 (23,9)	33 (46,5)	k.D.	k.D.
Woche 85	15 (21,1)	27 (38,0)	9 (13,2)	21 (30,9)
Woche 87	13 (18,3)	24 (33,8)	k.D.	k.D.
Woche 89	12 (16,9)	25 (35,2)	k.D.	k.D.
Woche 91	13 (18,3)	24 (33,8)	6 (8,8)	18 (26,5)
Woche 93	11 (15,5)	23 (32,4)	k.D.	k.D.
Woche 95	11 (15,5)	22 (31,0)	k.D.	k.D.
Woche 97	12 (16,9)	21 (29,6)	2 (2,9)	11 (16,2)
Woche 99	8 (11,3)	17 (23,9)	k.D.	k.D.
Woche 101	3 (4,2)	14 (19,7)	k.D.	k.D.
Woche 103	4 (5,6)	15 (21,1)	1 (1,5)	10 (14,7)
Woche 105	3 (4,2)	13 (18,3)	k.D.	k.D.
Woche 107	–	8 (11,3)	–	k.D.
Woche 109	1 (1,4)	11 (15,5)	k.D.	5 (7,4)
Woche 111	–	7 (9,9)	–	k.D.

Studie CheckMate 9ER	**FKSI-DRS-Physical**			
	Cabozantinib+Nivolumab n (%)		**Sunitinib n (%)**	
	Datenschnitt vom 30.03.2020	**Datenschnitt vom 10.09.2020**	**Datenschnitt vom 30.03.2020**	**Datenschnitt vom 10.09.2020**
Woche 113	1 (1,4)	8 (11,3)	k.D.	k.D.
Woche 115	1 (1,4)	7 (9,9)	k.D.	5 (7,4)
Woche 117	1 (1,4)	7 (9,9)	k.D.	k.D.
Woche 119	–	7 (9,9)	–	k.D.
Woche 121	–	8 (11,3)	–	1 (1,5)
Woche 123	–	2 (2,8)	–	k.D.
Woche 125	–	1 (1,4)	–	k.D.
Woche 127	–	2 (2,8)	–	1 (1,5)
Woche 129	–	1 (1,4)	–	k.D.
Woche 131	–	1 (1,4)	–	k.D.
Woche 133	–	1 (1,4)	–	k.D.
Woche 135	–	1 (1,4)	–	k.D.
Woche 137	–	1 (1,4)	–	k.D.
Woche 139	–	1 (1,4)	–	k.D.
Woche 141	–	1 (1,4)	–	k.D.
Woche 201	4 (5,6)	8 (11,3)	11 (16,2)	16 (23,5)
Woche 202	1 (1,4)	2 (2,8)	7 (10,3)	11 (16,2)
Subpopulation D2				
Anzahl Patienten in Population	229	229	218	218
Studienbeginn	227 (99,1)	227 (99,1)	218 (100,0)	218 (100,0)
Woche 3	214 (93,4)	214 (93,4)	k.D.	k.D.
Woche 5	206 (90,0)	206 (90,0)	k.D.	k.D.
Woche 7	201 (87,8)	201 (87,8)	199 (91,3)	199 (91,3)
Woche 9	200 (87,3)	200 (87,3)	k.D.	k.D.
Woche 11	189 (82,5)	189 (82,5)	k.D.	k.D.
Woche 13	189 (82,5)	189 (82,5)	171 (78,4)	171 (78,4)
Woche 15	192 (83,8)	192 (83,8)	k.D.	k.D.
Woche 17	183 (79,9)	183 (79,9)	k.D.	k.D.
Woche 19	187 (81,7)	187 (81,7)	148 (67,9)	148 (67,9)
Woche 21	180 (78,6)	180 (78,6)	k.D.	k.D.
Woche 23	180 (78,6)	180 (78,6)	k.D.	k.D.
Woche 25	173 (75,5)	174 (76,0)	131 (60,1)	131 (60,1)

Studie CheckMate 9ER	**FKSI-DRS-Physical**			
	Cabozantinib+Nivolumab n (%)		**Sunitinib n (%)**	
	Datenschnitt vom 30.03.2020	**Datenschnitt vom 10.09.2020**	**Datenschnitt vom 30.03.2020**	**Datenschnitt vom 10.09.2020**
Woche 27	169 (73,8)	169 (73,8)	k.D.	k.D.
Woche 29	169 (73,8)	169 (73,8)	k.D.	k.D.
Woche 31	165 (72,1)	165 (72,1)	121 (55,5)	121 (55,5)
Woche 33	159 (69,4)	159 (69,4)	k.D.	k.D.
Woche 35	161 (70,3)	161 (70,3)	k.D.	k.D.
Woche 37	152 (66,4)	152 (66,4)	106 (48,6)	106 (48,6)
Woche 39	145 (63,3)	145 (63,3)	k.D.	k.D.
Woche 41	147 (64,2)	147 (64,2)	k.D.	k.D.
Woche 43	142 (62,0)	142 (62,0)	101 (46,3)	102 (46,8)
Woche 45	135 (59,0)	138 (60,3)	k.D.	k.D.
Woche 47	119 (52,0)	121 (52,8)	k.D.	k.D.
Woche 49	125 (54,6)	128 (55,9)	81 (37,2)	83 (38,1)
Woche 51	121 (52,8)	125 (54,6)	k.D.	k.D.
Woche 53	119 (52,0)	126 (55,0)	k.D.	k.D.
Woche 55	113 (49,3)	122 (53,3)	76 (34,9)	79 (36,2)
Woche 57	113 (49,3)	123 (53,7)	k.D.	k.D.
Woche 59	115 (50,2)	126 (55,0)	k.D.	k.D.
Woche 61	107 (46,7)	126 (55,0)	61 (28,0)	69 (31,7)
Woche 63	102 (44,5)	122 (53,3)	k.D.	k.D.
Woche 65	97 (42,4)	122 (53,3)	k.D.	k.D.
Woche 67	92 (40,2)	126 (55,0)	45 (20,6)	58 (26,6)
Woche 69	80 (34,9)	115 (50,2)	k.D.	k.D.
Woche 71	72 (31,4)	111 (48,5)	k.D.	k.D.
Woche 73	68 (29,7)	109 (47,6)	32 (14,7)	55 (25,2)
Woche 75	63 (27,5)	108 (47,2)	k.D.	k.D.
Woche 77	61 (26,6)	110 (48,0)	k.D.	k.D.
Woche 79	51 (22,3)	97 (42,4)	23 (10,6)	48 (22,0)
Woche 81	51 (22,3)	97 (42,4)	k.D.	k.D.
Woche 83	46 (20,1)	96 (41,9)	k.D.	k.D.
Woche 85	38 (16,6)	83 (36,2)	17 (7,8)	42 (19,3)
Woche 87	37 (16,2)	81 (35,4)	k.D.	k.D.
Woche 89	31 (13,5)	72 (31,4)	k.D.	k.D.

Studie CheckMate 9ER	**FKSI-DRS-Physical**			
	Cabozantinib+Nivolumab n (%)		**Sunitinib n (%)**	
	Datenschnitt vom 30.03.2020	**Datenschnitt vom 10.09.2020**	**Datenschnitt vom 30.03.2020**	**Datenschnitt vom 10.09.2020**
Woche 91	29 (12,7)	66 (28,8)	11 (5,0)	28 (12,8)
Woche 93	25 (10,9)	59 (25,8)	k.D.	k.D.
Woche 95	21 (9,2)	58 (25,3)	k.D.	k.D.
Woche 97	15 (6,6)	54 (23,6)	6 (2,8)	18 (8,3)
Woche 99	12 (5,2)	53 (23,1)	k.D.	k.D.
Woche 101	9 (3,9)	44 (19,2)	k.D.	k.D.
Woche 103	8 (3,5)	45 (19,7)	4 (1,8)	16 (7,3)
Woche 105	7 (3,1)	35 (15,3)	k.D.	k.D.
Woche 107	4 (1,7)	24 (10,5)	k.D.	k.D.
Woche 109	5 (2,2)	25 (10,9)	1 (0,5)	9 (4,1)
Woche 111	3 (1,3)	19 (8,3)	k.D.	k.D.
Woche 113	2 (0,9)	18 (7,9)	k.D.	k.D.
Woche 115	1 (0,4)	17 (7,4)	2 (0,9)	7 (3,2)
Woche 117	1 (0,4)	12 (5,2)	k.D.	k.D.
Woche 119	1 (0,4)	6 (2,6)	k.D.	k.D.
Woche 121	k.D.	10 (4,4)	1 (0,5)	5 (2,3)
Woche 123	–	2 (0,9)	–	k.D.
Woche 125	–	4 (1,7)	–	k.D.
Woche 127	–	2 (0,9)	–	3 (1,4)
Woche 129	–	4 (1,7)	–	k.D.
Woche 131	–	3 (1,3)	–	k.D.
Woche 133	–	2 (0,9)	–	2 (0,9)
Woche 135	–	1 (0,4)	–	k.D.
Woche 137	–	2 (0,9)	–	k.D.
Woche 139	–	1 (0,4)	–	2 (0,9)
Woche 141	–	1 (0,4)	–	k.D.
Woche 201	36 (15,7)	49 (21,4)	67 (30,7)	76 (34,9)
Woche 202	14 (6,1)	31 (13,5)	36 (16,5)	43 (19,7)

Abkürzungen: DRS: Disease-Related Symptoms; FKSI: Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index; k.D.: keine Daten.

Tabelle 4-165: Rücklaufquoten für die Teilskala FKSI-DRS-Emotional aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie CheckMate 9ER	**FKSI-DRS-Emotional**			
	Cabozantinib+Nivolumab n (%)		**Sunitinib n (%)**	
	Datenschnitt vom 30.03.2020	**Datenschnitt vom 10.09.2020**	**Datenschnitt vom 30.03.2020**	**Datenschnitt vom 10.09.2020**
Gesamtpopulation				
Anzahl Patienten in Population	300	300	286	286
Studienbeginn	296 (98,7)	296 (98,7)	285 (99,7)	285 (99,7)
Woche 3	280 (93,3)	280 (93,3)	k.D.	k.D.
Woche 5	268 (89,3)	268 (89,3)	k.D.	k.D.
Woche 7	265 (88,3)	265 (88,3)	263 (92,0)	263 (92,0)
Woche 9	260 (86,7)	260 (86,7)	k.D.	k.D.
Woche 11	250 (83,3)	250 (83,3)	k.D.	k.D.
Woche 13	249 (83,0)	249 (83,0)	226 (79,0)	226 (79,0)
Woche 15	246 (82,0)	246 (82,0)	k.D.	k.D.
Woche 17	246 (82,0)	246 (82,0)	k.D.	k.D.
Woche 19	244 (81,3)	244 (81,3)	202 (70,6)	202 (70,6)
Woche 21	239 (79,7)	239 (79,7)	k.D.	k.D.
Woche 23	236 (78,7)	236 (78,7)	k.D.	k.D.
Woche 25	231 (77,0)	232 (77,3)	180 (62,9)	180 (62,9)
Woche 27	225 (75,0)	225 (75,0)	k.D.	k.D.
Woche 29	221 (73,7)	221 (73,7)	k.D.	k.D.
Woche 31	219 (73,0)	219 (73,0)	163 (57,0)	163 (57,0)
Woche 33	215 (71,7)	215 (71,7)	k.D.	k.D.
Woche 35	215 (71,7)	215 (71,7)	k.D.	k.D.
Woche 37	200 (66,7)	200 (66,7)	153 (53,5)	153 (53,5)
Woche 39	197 (65,7)	197 (65,7)	k.D.	k.D.
Woche 41	198 (66,0)	199 (66,3)	k.D.	k.D.
Woche 43	194 (64,7)	194 (64,7)	143 (50,0)	144 (50,3)
Woche 45	182 (60,7)	186 (62,0)	k.D.	k.D.
Woche 47	169 (56,3)	172 (57,3)	k.D.	k.D.
Woche 49	175 (58,3)	180 (60,0)	117 (40,9)	119 (41,6)
Woche 51	170 (56,7)	176 (58,7)	k.D.	k.D.
Woche 53	168 (56,0)	178 (59,3)	k.D.	k.D.
Woche 55	154 (51,3)	168 (56,0)	111 (38,8)	117 (40,9)

Studie CheckMate 9ER	**FKSI-DRS-Emotional**			
	Cabozantinib+Nivolumab n (%)		**Sunitinib n (%)**	
	Datenschnitt vom 30.03.2020	**Datenschnitt vom 10.09.2020**	**Datenschnitt vom 30.03.2020**	**Datenschnitt vom 10.09.2020**
Woche 57	153 (51,0)	171 (57,0)	k.D.	k.D.
Woche 59	155 (51,7)	172 (57,3)	k.D.	k.D.
Woche 61	147 (49,0)	174 (58,0)	88 (30,8)	100 (35,0)
Woche 63	138 (46,0)	164 (54,7)	k.D.	k.D.
Woche 65	130 (43,3)	165 (55,0)	k.D.	k.D.
Woche 67	124 (41,3)	170 (56,7)	68 (23,8)	88 (30,8)
Woche 69	106 (35,3)	153 (51,0)	k.D.	k.D.
Woche 71	96 (32,0)	149 (49,7)	k.D.	k.D.
Woche 73	91 (30,3)	144 (48,0)	49 (17,1)	83 (29,0)
Woche 75	82 (27,3)	143 (47,7)	k.D.	k.D.
Woche 77	79 (26,3)	142 (47,3)	k.D.	k.D.
Woche 79	67 (22,3)	128 (42,7)	35 (12,2)	73 (25,5)
Woche 81	68 (22,7)	126 (42,0)	k.D.	k.D.
Woche 83	63 (21,0)	129 (43,0)	k.D.	k.D.
Woche 85	53 (17,7)	110 (36,7)	26 (9,1)	63 (22,0)
Woche 87	50 (16,7)	105 (35,0)	k.D.	k.D.
Woche 89	43 (14,3)	97 (32,3)	k.D.	k.D.
Woche 91	42 (14,0)	90 (30,0)	17 (5,9)	46 (16,1)
Woche 93	36 (12,0)	82 (27,3)	k.D.	k.D.
Woche 95	32 (10,7)	80 (26,7)	k.D.	k.D.
Woche 97	27 (9,0)	75 (25,0)	8 (2,8)	29 (10,1)
Woche 99	20 (6,7)	70 (23,3)	k.D.	k.D.
Woche 101	12 (4,0)	58 (19,3)	k.D.	k.D.
Woche 103	12 (4,0)	60 (20,0)	5 (1,7)	26 (9,1)
Woche 105	10 (3,3)	48 (16,0)	k.D.	k.D.
Woche 107	4 (1,3)	32 (10,7)	k.D.	k.D.
Woche 109	6 (2,0)	36 (12,0)	1 (0,3)	14 (4,9)
Woche 111	3 (1,0)	26 (8,7)	k.D.	k.D.
Woche 113	3 (1,0)	26 (8,7)	k.D.	k.D.
Woche 115	2 (0,7)	24 (8,0)	2 (0,7)	12 (4,2)
Woche 117	2 (0,7)	19 (6,3)	k.D.	k.D.
Woche 119	1 (0,3)	13 (4,3)	k.D.	k.D.

Studie CheckMate 9ER	**FKSI-DRS-Emotional**			
	Cabozantinib+Nivolumab n (%)		**Sunitinib n (%)**	
	Datenschnitt vom 30.03.2020	**Datenschnitt vom 10.09.2020**	**Datenschnitt vom 30.03.2020**	**Datenschnitt vom 10.09.2020**
Woche 121	k.D.	18 (6,0)	1 (0,3)	6 (2,1)
Woche 123	–	4 (1,3)	–	k.D.
Woche 125	–	5 (1,7)	–	k.D.
Woche 127	–	4 (1,3)	–	4 (1,4)
Woche 129	–	5 (1,7)	–	k.D.
Woche 131	–	4 (1,3)	–	k.D.
Woche 133	–	3 (1,0)	–	2 (0,7)
Woche 135	–	2 (0,7)	–	k.D.
Woche 137	–	3 (1,0)	–	k.D.
Woche 139	–	2 (0,7)	–	2 (0,7)
Woche 141	–	2 (0,7)	–	k.D.
Woche 201	40 (13,3)	57 (19,0)	78 (27,3)	92 (32,2)
Woche 202	15 (5,0)	33 (11,0)	43 (15,0)	54 (18,9)
Subpopulation D1				
Anzahl Patienten in Population	71	71	68	68
Studienbeginn	69 (97,2)	69 (97,2)	67 (98,5)	67 (98,5)
Woche 3	66 (93,0)	66 (93,0)	k.D.	k.D.
Woche 5	62 (87,3)	62 (87,3)	k.D.	k.D.
Woche 7	64 (90,1)	64 (90,1)	64 (94,1)	64 (94,1)
Woche 9	60 (84,5)	60 (84,5)	k.D.	k.D.
Woche 11	61 (85,9)	61 (85,9)	k.D.	k.D.
Woche 13	60 (84,5)	60 (84,5)	55 (80,9)	55 (80,9)
Woche 15	54 (76,1)	54 (76,1)	k.D.	k.D.
Woche 17	63 (88,7)	63 (88,7)	k.D.	k.D.
Woche 19	57 (80,3)	57 (80,3)	54 (79,4)	54 (79,4)
Woche 21	59 (83,1)	59 (83,1)	k.D.	k.D.
Woche 23	56 (78,9)	56 (78,9)	k.D.	k.D.
Woche 25	58 (81,7)	58 (81,7)	49 (72,1)	49 (72,1)
Woche 27	56 (78,9)	56 (78,9)	k.D.	k.D.
Woche 29	52 (73,2)	52 (73,2)	k.D.	k.D.
Woche 31	54 (76,1)	54 (76,1)	42 (61,8)	42 (61,8)
Woche 33	56 (78,9)	56 (78,9)	k.D.	k.D.

Studie CheckMate 9ER	**FKSI-DRS-Emotional**			
	Cabozantinib+Nivolumab n (%)		**Sunitinib n (%)**	
	Datenschnitt vom 30.03.2020	**Datenschnitt vom 10.09.2020**	**Datenschnitt vom 30.03.2020**	**Datenschnitt vom 10.09.2020**
Woche 35	54 (76,1)	54 (76,1)	k.D.	k.D.
Woche 37	48 (67,6)	48 (67,6)	47 (69,1)	47 (69,1)
Woche 39	52 (73,2)	52 (73,2)	k.D.	k.D.
Woche 41	51 (71,8)	52 (73,2)	k.D.	k.D.
Woche 43	52 (73,2)	52 (73,2)	42 (61,8)	42 (61,8)
Woche 45	47 (66,2)	48 (67,6)	k.D.	k.D.
Woche 47	50 (70,4)	51 (71,8)	k.D.	k.D.
Woche 49	50 (70,4)	52 (73,2)	36 (52,9)	36 (52,9)
Woche 51	49 (69,0)	51 (71,8)	k.D.	k.D.
Woche 53	49 (69,0)	52 (73,2)	k.D.	k.D.
Woche 55	41 (57,7)	46 (64,8)	35 (51,5)	38 (55,9)
Woche 57	40 (56,3)	48 (67,6)	k.D.	k.D.
Woche 59	40 (56,3)	46 (64,8)	k.D.	k.D.
Woche 61	40 (56,3)	48 (67,6)	27 (39,7)	31 (45,6)
Woche 63	36 (50,7)	42 (59,2)	k.D.	k.D.
Woche 65	33 (46,5)	43 (60,6)	k.D.	k.D.
Woche 67	32 (45,1)	44 (62,0)	23 (33,8)	30 (44,1)
Woche 69	26 (36,6)	38 (53,5)	k.D.	k.D.
Woche 71	24 (33,8)	38 (53,5)	k.D.	k.D.
Woche 73	23 (32,4)	35 (49,3)	17 (25,0)	28 (41,2)
Woche 75	19 (26,8)	35 (49,3)	k.D.	k.D.
Woche 77	18 (25,4)	32 (45,1)	k.D.	k.D.
Woche 79	16 (22,5)	31 (43,7)	12 (17,6)	25 (36,8)
Woche 81	17 (23,9)	29 (40,8)	k.D.	k.D.
Woche 83	17 (23,9)	33 (46,5)	k.D.	k.D.
Woche 85	15 (21,1)	27 (38,0)	9 (13,2)	21 (30,9)
Woche 87	13 (18,3)	24 (33,8)	k.D.	k.D.
Woche 89	12 (16,9)	25 (35,2)	k.D.	k.D.
Woche 91	13 (18,3)	24 (33,8)	6 (8,8)	18 (26,5)
Woche 93	11 (15,5)	23 (32,4)	k.D.	k.D.
Woche 95	11 (15,5)	22 (31,0)	k.D.	k.D.
Woche 97	12 (16,9)	21 (29,6)	2 (2,9)	11 (16,2)

Studie CheckMate 9ER	**FKSI-DRS-Emotional**			
	Cabozantinib+Nivolumab n (%)		**Sunitinib n (%)**	
	Datenschnitt vom 30.03.2020	**Datenschnitt vom 10.09.2020**	**Datenschnitt vom 30.03.2020**	**Datenschnitt vom 10.09.2020**
Woche 99	8 (11,3)	17 (23,9)	k.D.	k.D.
Woche 101	3 (4,2)	14 (19,7)	k.D.	k.D.
Woche 103	4 (5,6)	15 (21,1)	1 (1,5)	10 (14,7)
Woche 105	3 (4,2)	13 (18,3)	k.D.	k.D.
Woche 107	–	8 (11,3)	–	k.D.
Woche 109	1 (1,4)	11 (15,5)	k.D.	5 (7,4)
Woche 111	–	7 (9,9)	–	k.D.
Woche 113	1 (1,4)	8 (11,3)	k.D.	k.D.
Woche 115	1 (1,4)	7 (9,9)	k.D.	5 (7,4)
Woche 117	1 (1,4)	7 (9,9)	k.D.	k.D.
Woche 119	–	7 (9,9)	–	k.D.
Woche 121	–	8 (11,3)	–	1 (1,5)
Woche 123	–	2 (2,8)	–	k.D.
Woche 125	–	1 (1,4)	–	k.D.
Woche 127	–	2 (2,8)	–	1 (1,5)
Woche 129	–	1 (1,4)	–	k.D.
Woche 131	–	1 (1,4)	–	k.D.
Woche 133	–	1 (1,4)	–	k.D.
Woche 135	–	1 (1,4)	–	k.D.
Woche 137	–	1 (1,4)	–	k.D.
Woche 139	–	1 (1,4)	–	k.D.
Woche 141	–	1 (1,4)	–	k.D.
Woche 201	4 (5,6)	8 (11,3)	11 (16,2)	16 (23,5)
Woche 202	1 (1,4)	2 (2,8)	7 (10,3)	11 (16,2)
Subpopulation D2				
Anzahl Patienten in Population	229	229	218	218
Studienbeginn	227 (99,1)	227 (99,1)	218 (100,0)	218 (100,0)
Woche 3	214 (93,4)	214 (93,4)	k.D.	k.D.
Woche 5	206 (90,0)	206 (90,0)	k.D.	k.D.
Woche 7	201 (87,8)	201 (87,8)	199 (91,3)	199 (91,3)
Woche 9	200 (87,3)	200 (87,3)	k.D.	k.D.
Woche 11	189 (82,5)	189 (82,5)	k.D.	k.D.

Studie CheckMate 9ER	**FKSI-DRS-Emotional**			
	Cabozantinib+Nivolumab n (%)		**Sunitinib n (%)**	
	Datenschnitt vom 30.03.2020	**Datenschnitt vom 10.09.2020**	**Datenschnitt vom 30.03.2020**	**Datenschnitt vom 10.09.2020**
Woche 13	189 (82,5)	189 (82,5)	171 (78,4)	171 (78,4)
Woche 15	192 (83,8)	192 (83,8)	k.D.	k.D.
Woche 17	183 (79,9)	183 (79,9)	k.D.	k.D.
Woche 19	187 (81,7)	187 (81,7)	148 (67,9)	148 (67,9)
Woche 21	180 (78,6)	180 (78,6)	k.D.	k.D.
Woche 23	180 (78,6)	180 (78,6)	k.D.	k.D.
Woche 25	173 (75,5)	174 (76,0)	131 (60,1)	131 (60,1)
Woche 27	169 (73,8)	169 (73,8)	k.D.	k.D.
Woche 29	169 (73,8)	169 (73,8)	k.D.	k.D.
Woche 31	165 (72,1)	165 (72,1)	121 (55,5)	121 (55,5)
Woche 33	159 (69,4)	159 (69,4)	k.D.	k.D.
Woche 35	161 (70,3)	161 (70,3)	k.D.	k.D.
Woche 37	152 (66,4)	152 (66,4)	106 (48,6)	106 (48,6)
Woche 39	145 (63,3)	145 (63,3)	k.D.	k.D.
Woche 41	147 (64,2)	147 (64,2)	k.D.	k.D.
Woche 43	142 (62,0)	142 (62,0)	101 (46,3)	102 (46,8)
Woche 45	135 (59,0)	138 (60,3)	k.D.	k.D.
Woche 47	119 (52,0)	121 (52,8)	k.D.	k.D.
Woche 49	125 (54,6)	128 (55,9)	81 (37,2)	83 (38,1)
Woche 51	121 (52,8)	125 (54,6)	k.D.	k.D.
Woche 53	119 (52,0)	126 (55,0)	k.D.	k.D.
Woche 55	113 (49,3)	122 (53,3)	76 (34,9)	79 (36,2)
Woche 57	113 (49,3)	123 (53,7)	k.D.	k.D.
Woche 59	115 (50,2)	126 (55,0)	k.D.	k.D.
Woche 61	107 (46,7)	126 (55,0)	61 (28,0)	69 (31,7)
Woche 63	102 (44,5)	122 (53,3)	k.D.	k.D.
Woche 65	97 (42,4)	122 (53,3)	k.D.	k.D.
Woche 67	92 (40,2)	126 (55,0)	45 (20,6)	58 (26,6)
Woche 69	80 (34,9)	115 (50,2)	k.D.	k.D.
Woche 71	72 (31,4)	111 (48,5)	k.D.	k.D.
Woche 73	68 (29,7)	109 (47,6)	32 (14,7)	55 (25,2)
Woche 75	63 (27,5)	108 (47,2)	k.D.	k.D.

Studie CheckMate 9ER	**FKSI-DRS-Emotional**			
	Cabozantinib+Nivolumab n (%)		**Sunitinib n (%)**	
	Datenschnitt vom 30.03.2020	**Datenschnitt vom 10.09.2020**	**Datenschnitt vom 30.03.2020**	**Datenschnitt vom 10.09.2020**
Woche 77	61 (26,6)	110 (48,0)	k.D.	k.D.
Woche 79	51 (22,3)	97 (42,4)	23 (10,6)	48 (22,0)
Woche 81	51 (22,3)	97 (42,4)	k.D.	k.D.
Woche 83	46 (20,1)	96 (41,9)	k.D.	k.D.
Woche 85	38 (16,6)	83 (36,2)	17 (7,8)	42 (19,3)
Woche 87	37 (16,2)	81 (35,4)	k.D.	k.D.
Woche 89	31 (13,5)	72 (31,4)	k.D.	k.D.
Woche 91	29 (12,7)	66 (28,8)	11 (5,0)	28 (12,8)
Woche 93	25 (10,9)	59 (25,8)	k.D.	k.D.
Woche 95	21 (9,2)	58 (25,3)	k.D.	k.D.
Woche 97	15 (6,6)	54 (23,6)	6 (2,8)	18 (8,3)
Woche 99	12 (5,2)	53 (23,1)	k.D.	k.D.
Woche 101	9 (3,9)	44 (19,2)	k.D.	k.D.
Woche 103	8 (3,5)	45 (19,7)	4 (1,8)	16 (7,3)
Woche 105	7 (3,1)	35 (15,3)	k.D.	k.D.
Woche 107	4 (1,7)	24 (10,5)	k.D.	k.D.
Woche 109	5 (2,2)	25 (10,9)	1 (0,5)	9 (4,1)
Woche 111	3 (1,3)	19 (8,3)	k.D.	k.D.
Woche 113	2 (0,9)	18 (7,9)	k.D.	k.D.
Woche 115	1 (0,4)	17 (7,4)	2 (0,9)	7 (3,2)
Woche 117	1 (0,4)	12 (5,2)	k.D.	k.D.
Woche 119	1 (0,4)	6 (2,6)	k.D.	k.D.
Woche 121	k.D.	10 (4,4)	1 (0,5)	5 (2,3)
Woche 123	–	2 (0,9)	–	k.D.
Woche 125	–	4 (1,7)	–	k.D.
Woche 127	–	2 (0,9)	–	3 (1,4)
Woche 129	–	4 (1,7)	–	k.D.
Woche 131	–	3 (1,3)	–	k.D.
Woche 133	–	2 (0,9)	–	2 (0,9)
Woche 135	–	1 (0,4)	–	k.D.
Woche 137	–	2 (0,9)	–	k.D.
Woche 139	–	1 (0,4)	–	2 (0,9)

Studie CheckMate 9ER	FKSI-DRS-Emotional			
	Cabozantinib+Nivolumab n (%)		Sunitinib n (%)	
	Datenschnitt vom 30.03.2020	Datenschnitt vom 10.09.2020	Datenschnitt vom 30.03.2020	Datenschnitt vom 10.09.2020
Woche 141	–	1 (0,4)	–	k.D.
Woche 201	36 (15,7)	49 (21,4)	67 (30,7)	76 (34,9)
Woche 202	14 (6,1)	31 (13,5)	36 (16,5)	43 (19,7)
Abkürzungen: DRS: Disease-Related Symptoms; FKSI: Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index; k.D.: keine Daten.				

Tabelle 4-166: Rücklaufquoten für die Teilskala FKSI-Treatment Side Effects aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie CheckMate 9ER	FKSI-Treatment Side Effects			
	Cabozantinib+Nivolumab n (%)		Sunitinib n (%)	
	Datenschnitt vom 30.03.2020	Datenschnitt vom 10.09.2020	Datenschnitt vom 30.03.2020	Datenschnitt vom 10.09.2020
Gesamtpopulation				
Anzahl Patienten in Population	300	300	286	286
Studienbeginn	296 (98,7)	296 (98,7)	285 (99,7)	285 (99,7)
Woche 3	280 (93,3)	280 (93,3)	k.D.	k.D.
Woche 5	269 (89,7)	269 (89,7)	k.D.	k.D.
Woche 7	264 (88,0)	264 (88,0)	263 (92,0)	263 (92,0)
Woche 9	260 (86,7)	260 (86,7)	k.D.	k.D.
Woche 11	249 (83,0)	249 (83,0)	k.D.	k.D.
Woche 13	248 (82,7)	248 (82,7)	226 (79,0)	226 (79,0)
Woche 15	245 (81,7)	245 (81,7)	k.D.	k.D.
Woche 17	246 (82,0)	246 (82,0)	k.D.	k.D.
Woche 19	244 (81,3)	244 (81,3)	202 (70,6)	202 (70,6)
Woche 21	239 (79,7)	239 (79,7)	k.D.	k.D.
Woche 23	236 (78,7)	236 (78,7)	k.D.	k.D.
Woche 25	231 (77,0)	232 (77,3)	179 (62,6)	179 (62,6)
Woche 27	225 (75,0)	225 (75,0)	k.D.	k.D.
Woche 29	221 (73,7)	221 (73,7)	k.D.	k.D.
Woche 31	219 (73,0)	219 (73,0)	163 (57,0)	163 (57,0)
Woche 33	215 (71,7)	215 (71,7)	k.D.	k.D.

Studie CheckMate 9ER	**FKSI-Treatment Side Effects**			
	Cabozantinib+Nivolumab n (%)		**Sunitinib n (%)**	
	Datenschnitt vom 30.03.2020	**Datenschnitt vom 10.09.2020**	**Datenschnitt vom 30.03.2020**	**Datenschnitt vom 10.09.2020**
Woche 35	215 (71,7)	215 (71,7)	k.D.	k.D.
Woche 37	200 (66,7)	200 (66,7)	153 (53,5)	153 (53,5)
Woche 39	197 (65,7)	197 (65,7)	k.D.	k.D.
Woche 41	198 (66,0)	199 (66,3)	k.D.	k.D.
Woche 43	194 (64,7)	194 (64,7)	143 (50,0)	144 (50,3)
Woche 45	182 (60,7)	186 (62,0)	k.D.	k.D.
Woche 47	169 (56,3)	172 (57,3)	k.D.	k.D.
Woche 49	175 (58,3)	180 (60,0)	117 (40,9)	119 (41,6)
Woche 51	170 (56,7)	176 (58,7)	k.D.	k.D.
Woche 53	167 (55,7)	177 (59,0)	k.D.	k.D.
Woche 55	154 (51,3)	168 (56,0)	111 (38,8)	117 (40,9)
Woche 57	153 (51,0)	171 (57,0)	k.D.	k.D.
Woche 59	155 (51,7)	172 (57,3)	k.D.	k.D.
Woche 61	147 (49,0)	174 (58,0)	88 (30,8)	100 (35,0)
Woche 63	138 (46,0)	164 (54,7)	k.D.	k.D.
Woche 65	130 (43,3)	165 (55,0)	k.D.	k.D.
Woche 67	124 (41,3)	170 (56,7)	68 (23,8)	88 (30,8)
Woche 69	106 (35,3)	153 (51,0)	k.D.	k.D.
Woche 71	96 (32,0)	149 (49,7)	k.D.	k.D.
Woche 73	91 (30,3)	144 (48,0)	49 (17,1)	83 (29,0)
Woche 75	82 (27,3)	143 (47,7)	k.D.	k.D.
Woche 77	79 (26,3)	142 (47,3)	k.D.	k.D.
Woche 79	67 (22,3)	128 (42,7)	35 (12,2)	73 (25,5)
Woche 81	68 (22,7)	126 (42,0)	k.D.	k.D.
Woche 83	63 (21,0)	129 (43,0)	k.D.	k.D.
Woche 85	53 (17,7)	110 (36,7)	26 (9,1)	63 (22,0)
Woche 87	50 (16,7)	105 (35,0)	k.D.	k.D.
Woche 89	43 (14,3)	97 (32,3)	k.D.	k.D.
Woche 91	42 (14,0)	90 (30,0)	17 (5,9)	46 (16,1)
Woche 93	36 (12,0)	82 (27,3)	k.D.	k.D.
Woche 95	32 (10,7)	80 (26,7)	k.D.	k.D.
Woche 97	27 (9,0)	75 (25,0)	8 (2,8)	29 (10,1)

Studie CheckMate 9ER	**FKSI-Treatment Side Effects**			
	Cabozantinib+Nivolumab n (%)		**Sunitinib n (%)**	
	Datenschnitt vom 30.03.2020	**Datenschnitt vom 10.09.2020**	**Datenschnitt vom 30.03.2020**	**Datenschnitt vom 10.09.2020**
Woche 99	20 (6,7)	70 (23,3)	k.D.	k.D.
Woche 101	12 (4,0)	58 (19,3)	k.D.	k.D.
Woche 103	12 (4,0)	60 (20,0)	5 (1,7)	26 (9,1)
Woche 105	10 (3,3)	48 (16,0)	k.D.	k.D.
Woche 107	4 (1,3)	33 (11,0)	k.D.	k.D.
Woche 109	6 (2,0)	36 (12,0)	1 (0,3)	14 (4,9)
Woche 111	3 (1,0)	26 (8,7)	k.D.	k.D.
Woche 113	3 (1,0)	26 (8,7)	k.D.	k.D.
Woche 115	2 (0,7)	24 (8,0)	2 (0,7)	12 (4,2)
Woche 117	2 (0,7)	19 (6,3)	k.D.	k.D.
Woche 119	1 (0,3)	13 (4,3)	k.D.	k.D.
Woche 121	k.D.	18 (6,0)	1 (0,3)	6 (2,1)
Woche 123	–	4 (1,3)	–	k.D.
Woche 125	–	5 (1,7)	–	k.D.
Woche 127	–	4 (1,3)	–	4 (1,4)
Woche 129	–	5 (1,7)	–	k.D.
Woche 131	–	4 (1,3)	–	k.D.
Woche 133	–	3 (1,0)	–	2 (0,7)
Woche 135	–	2 (0,7)	–	k.D.
Woche 137	–	3 (1,0)	–	k.D.
Woche 139	–	2 (0,7)	–	2 (0,7)
Woche 141	–	2 (0,7)	–	k.D.
Woche 201	40 (13,3)	57 (19,0)	78 (27,3)	92 (32,2)
Woche 202	15 (5,0)	32 (10,7)	43 (15,0)	54 (18,9)
Subpopulation D1				
Anzahl Patienten in Population	71	71	68	68
Studienbeginn	69 (97,2)	69 (97,2)	67 (98,5)	67 (98,5)
Woche 3	66 (93,0)	66 (93,0)	k.D.	k.D.
Woche 5	63 (88,7)	63 (88,7)	k.D.	k.D.
Woche 7	63 (88,7)	63 (88,7)	64 (94,1)	64 (94,1)
Woche 9	60 (84,5)	60 (84,5)	k.D.	k.D.
Woche 11	60 (84,5)	60 (84,5)	k.D.	k.D.

Studie CheckMate 9ER	**FKSI-Treatment Side Effects**			
	Cabozantinib+Nivolumab n (%)		**Sunitinib n (%)**	
	Datenschnitt vom 30.03.2020	**Datenschnitt vom 10.09.2020**	**Datenschnitt vom 30.03.2020**	**Datenschnitt vom 10.09.2020**
Woche 13	59 (83,1)	59 (83,1)	55 (80,9)	55 (80,9)
Woche 15	53 (74,6)	53 (74,6)	k.D.	k.D.
Woche 17	63 (88,7)	63 (88,7)	k.D.	k.D.
Woche 19	57 (80,3)	57 (80,3)	54 (79,4)	54 (79,4)
Woche 21	59 (83,1)	59 (83,1)	k.D.	k.D.
Woche 23	56 (78,9)	56 (78,9)	k.D.	k.D.
Woche 25	58 (81,7)	58 (81,7)	49 (72,1)	49 (72,1)
Woche 27	56 (78,9)	56 (78,9)	k.D.	k.D.
Woche 29	52 (73,2)	52 (73,2)	k.D.	k.D.
Woche 31	54 (76,1)	54 (76,1)	42 (61,8)	42 (61,8)
Woche 33	56 (78,9)	56 (78,9)	k.D.	k.D.
Woche 35	54 (76,1)	54 (76,1)	k.D.	k.D.
Woche 37	48 (67,6)	48 (67,6)	47 (69,1)	47 (69,1)
Woche 39	52 (73,2)	52 (73,2)	k.D.	k.D.
Woche 41	51 (71,8)	52 (73,2)	k.D.	k.D.
Woche 43	52 (73,2)	52 (73,2)	42 (61,8)	42 (61,8)
Woche 45	47 (66,2)	48 (67,6)	k.D.	k.D.
Woche 47	50 (70,4)	51 (71,8)	k.D.	k.D.
Woche 49	50 (70,4)	52 (73,2)	36 (52,9)	36 (52,9)
Woche 51	49 (69,0)	51 (71,8)	k.D.	k.D.
Woche 53	49 (69,0)	52 (73,2)	k.D.	k.D.
Woche 55	41 (57,7)	46 (64,8)	35 (51,5)	38 (55,9)
Woche 57	40 (56,3)	48 (67,6)	k.D.	k.D.
Woche 59	40 (56,3)	46 (64,8)	k.D.	k.D.
Woche 61	40 (56,3)	48 (67,6)	27 (39,7)	31 (45,6)
Woche 63	36 (50,7)	42 (59,2)	k.D.	k.D.
Woche 65	33 (46,5)	43 (60,6)	k.D.	k.D.
Woche 67	32 (45,1)	44 (62,0)	23 (33,8)	30 (44,1)
Woche 69	26 (36,6)	38 (53,5)	k.D.	k.D.
Woche 71	24 (33,8)	38 (53,5)	k.D.	k.D.
Woche 73	23 (32,4)	35 (49,3)	17 (25,0)	28 (41,2)
Woche 75	19 (26,8)	35 (49,3)	k.D.	k.D.

Studie CheckMate 9ER	**FKSI-Treatment Side Effects**			
	Cabozantinib+Nivolumab n (%)		**Sunitinib n (%)**	
	Datenschnitt vom 30.03.2020	**Datenschnitt vom 10.09.2020**	**Datenschnitt vom 30.03.2020**	**Datenschnitt vom 10.09.2020**
Woche 77	18 (25,4)	32 (45,1)	k.D.	k.D.
Woche 79	16 (22,5)	31 (43,7)	12 (17,6)	25 (36,8)
Woche 81	17 (23,9)	29 (40,8)	k.D.	k.D.
Woche 83	17 (23,9)	33 (46,5)	k.D.	k.D.
Woche 85	15 (21,1)	27 (38,0)	9 (13,2)	21 (30,9)
Woche 87	13 (18,3)	24 (33,8)	k.D.	k.D.
Woche 89	12 (16,9)	25 (35,2)	k.D.	k.D.
Woche 91	13 (18,3)	24 (33,8)	6 (8,8)	18 (26,5)
Woche 93	11 (15,5)	23 (32,4)	k.D.	k.D.
Woche 95	11 (15,5)	22 (31,0)	k.D.	k.D.
Woche 97	12 (16,9)	21 (29,6)	2 (2,9)	11 (16,2)
Woche 99	8 (11,3)	17 (23,9)	k.D.	k.D.
Woche 101	3 (4,2)	14 (19,7)	k.D.	k.D.
Woche 103	4 (5,6)	15 (21,1)	1 (1,5)	10 (14,7)
Woche 105	3 (4,2)	13 (18,3)	k.D.	k.D.
Woche 107	–	8 (11,3)	–	k.D.
Woche 109	1 (1,4)	11 (15,5)	k.D.	5 (7,4)
Woche 111	–	7 (9,9)	–	k.D.
Woche 113	1 (1,4)	8 (11,3)	k.D.	k.D.
Woche 115	1 (1,4)	7 (9,9)	k.D.	5 (7,4)
Woche 117	1 (1,4)	7 (9,9)	k.D.	k.D.
Woche 119	–	7 (9,9)	–	k.D.
Woche 121	–	8 (11,3)	–	1 (1,5)
Woche 123	–	2 (2,8)	–	k.D.
Woche 125	–	1 (1,4)	–	k.D.
Woche 127	–	2 (2,8)	–	1 (1,5)
Woche 129	–	1 (1,4)	–	k.D.
Woche 131	–	1 (1,4)	–	k.D.
Woche 133	–	1 (1,4)	–	k.D.
Woche 135	–	1 (1,4)	–	k.D.
Woche 137	–	1 (1,4)	–	k.D.
Woche 139	–	1 (1,4)	–	k.D.

Studie CheckMate 9ER	**FKSI-Treatment Side Effects**			
	Cabozantinib+Nivolumab n (%)		**Sunitinib n (%)**	
	Datenschnitt vom 30.03.2020	**Datenschnitt vom 10.09.2020**	**Datenschnitt vom 30.03.2020**	**Datenschnitt vom 10.09.2020**
Woche 141	–	1 (1,4)	–	k.D.
Woche 201	4 (5,6)	8 (11,3)	11 (16,2)	16 (23,5)
Woche 202	1 (1,4)	2 (2,8)	7 (10,3)	11 (16,2)
Subpopulation D2				
Anzahl Patienten in Population	229	229	218	218
Studienbeginn	227 (99,1)	227 (99,1)	218 (100,0)	218 (100,0)
Woche 3	214 (93,4)	214 (93,4)	k.D.	k.D.
Woche 5	206 (90,0)	206 (90,0)	k.D.	k.D.
Woche 7	201 (87,8)	201 (87,8)	199 (91,3)	199 (91,3)
Woche 9	200 (87,3)	200 (87,3)	k.D.	k.D.
Woche 11	189 (82,5)	189 (82,5)	k.D.	k.D.
Woche 13	189 (82,5)	189 (82,5)	171 (78,4)	171 (78,4)
Woche 15	192 (83,8)	192 (83,8)	k.D.	k.D.
Woche 17	183 (79,9)	183 (79,9)	k.D.	k.D.
Woche 19	187 (81,7)	187 (81,7)	148 (67,9)	148 (67,9)
Woche 21	180 (78,6)	180 (78,6)	k.D.	k.D.
Woche 23	180 (78,6)	180 (78,6)	k.D.	k.D.
Woche 25	173 (75,5)	174 (76,0)	130 (59,6)	130 (59,6)
Woche 27	169 (73,8)	169 (73,8)	k.D.	k.D.
Woche 29	169 (73,8)	169 (73,8)	k.D.	k.D.
Woche 31	165 (72,1)	165 (72,1)	121 (55,5)	121 (55,5)
Woche 33	159 (69,4)	159 (69,4)	k.D.	k.D.
Woche 35	161 (70,3)	161 (70,3)	k.D.	k.D.
Woche 37	152 (66,4)	152 (66,4)	106 (48,6)	106 (48,6)
Woche 39	145 (63,3)	145 (63,3)	k.D.	k.D.
Woche 41	147 (64,2)	147 (64,2)	k.D.	k.D.
Woche 43	142 (62,0)	142 (62,0)	101 (46,3)	102 (46,8)
Woche 45	135 (59,0)	138 (60,3)	k.D.	k.D.
Woche 47	119 (52,0)	121 (52,8)	k.D.	k.D.
Woche 49	125 (54,6)	128 (55,9)	81 (37,2)	83 (38,1)
Woche 51	121 (52,8)	125 (54,6)	k.D.	k.D.
Woche 53	118 (51,5)	125 (54,6)	k.D.	k.D.

Studie CheckMate 9ER	**FKSI-Treatment Side Effects**			
	Cabozantinib+Nivolumab n (%)		**Sunitinib n (%)**	
	Datenschnitt vom 30.03.2020	**Datenschnitt vom 10.09.2020**	**Datenschnitt vom 30.03.2020**	**Datenschnitt vom 10.09.2020**
Woche 55	113 (49,3)	122 (53,3)	76 (34,9)	79 (36,2)
Woche 57	113 (49,3)	123 (53,7)	k.D.	k.D.
Woche 59	115 (50,2)	126 (55,0)	k.D.	k.D.
Woche 61	107 (46,7)	126 (55,0)	61 (28,0)	69 (31,7)
Woche 63	102 (44,5)	122 (53,3)	k.D.	k.D.
Woche 65	97 (42,4)	122 (53,3)	k.D.	k.D.
Woche 67	92 (40,2)	126 (55,0)	45 (20,6)	58 (26,6)
Woche 69	80 (34,9)	115 (50,2)	k.D.	k.D.
Woche 71	72 (31,4)	111 (48,5)	k.D.	k.D.
Woche 73	68 (29,7)	109 (47,6)	32 (14,7)	55 (25,2)
Woche 75	63 (27,5)	108 (47,2)	k.D.	k.D.
Woche 77	61 (26,6)	110 (48,0)	k.D.	k.D.
Woche 79	51 (22,3)	97 (42,4)	23 (10,6)	48 (22,0)
Woche 81	51 (22,3)	97 (42,4)	k.D.	k.D.
Woche 83	46 (20,1)	96 (41,9)	k.D.	k.D.
Woche 85	38 (16,6)	83 (36,2)	17 (7,8)	42 (19,3)
Woche 87	37 (16,2)	81 (35,4)	k.D.	k.D.
Woche 89	31 (13,5)	72 (31,4)	k.D.	k.D.
Woche 91	29 (12,7)	66 (28,8)	11 (5,0)	28 (12,8)
Woche 93	25 (10,9)	59 (25,8)	k.D.	k.D.
Woche 95	21 (9,2)	58 (25,3)	k.D.	k.D.
Woche 97	15 (6,6)	54 (23,6)	6 (2,8)	18 (8,3)
Woche 99	12 (5,2)	53 (23,1)	k.D.	k.D.
Woche 101	9 (3,9)	44 (19,2)	k.D.	k.D.
Woche 103	8 (3,5)	45 (19,7)	4 (1,8)	16 (7,3)
Woche 105	7 (3,1)	35 (15,3)	k.D.	k.D.
Woche 107	4 (1,7)	25 (10,9)	k.D.	k.D.
Woche 109	5 (2,2)	25 (10,9)	1 (0,5)	9 (4,1)
Woche 111	3 (1,3)	19 (8,3)	k.D.	k.D.
Woche 113	2 (0,9)	18 (7,9)	k.D.	k.D.
Woche 115	1 (0,4)	17 (7,4)	2 (0,9)	7 (3,2)
Woche 117	1 (0,4)	12 (5,2)	k.D.	k.D.

Studie CheckMate 9ER	FKSI-Treatment Side Effects			
	Cabozantinib+Nivolumab n (%)		Sunitinib n (%)	
	Datenschnitt vom 30.03.2020	Datenschnitt vom 10.09.2020	Datenschnitt vom 30.03.2020	Datenschnitt vom 10.09.2020
Woche 119	1 (0,4)	6 (2,6)	k.D.	k.D.
Woche 121	k.D.	10 (4,4)	1 (0,5)	5 (2,3)
Woche 123	–	2 (0,9)	–	k.D.
Woche 125	–	4 (1,7)	–	k.D.
Woche 127	–	2 (0,9)	–	3 (1,4)
Woche 129	–	4 (1,7)	–	k.D.
Woche 131	–	3 (1,3)	–	k.D.
Woche 133	–	2 (0,9)	–	2 (0,9)
Woche 135	–	1 (0,4)	–	k.D.
Woche 137	–	2 (0,9)	–	k.D.
Woche 139	–	1 (0,4)	–	2 (0,9)
Woche 141	–	1 (0,4)	–	k.D.
Woche 201	36 (15,7)	49 (21,4)	67 (30,7)	76 (34,9)
Woche 202	14 (6,1)	30 (13,1)	36 (16,5)	43 (19,7)
Abkürzungen: FKSI: Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index; k.D.: keine Daten.				

Tabelle 4-167: Rücklaufquoten für die Teilskala FKSI-Function/Well-Being aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie CheckMate 9ER	FKSI-Function/Well-Being			
	Cabozantinib+Nivolumab n (%)		Sunitinib n (%)	
	Datenschnitt vom 30.03.2020	Datenschnitt vom 10.09.2020	Datenschnitt vom 30.03.2020	Datenschnitt vom 10.09.2020
Gesamtpopulation				
Anzahl Patienten in Population	300	300	286	286
Studienbeginn	296 (98,7)	296 (98,7)	285 (99,7)	285 (99,7)
Woche 3	281 (93,7)	281 (93,7)	k.D.	k.D.
Woche 5	269 (89,7)	269 (89,7)	k.D.	k.D.
Woche 7	265 (88,3)	265 (88,3)	263 (92,0)	263 (92,0)
Woche 9	261 (87,0)	261 (87,0)	k.D.	k.D.
Woche 11	250 (83,3)	250 (83,3)	k.D.	k.D.
Woche 13	249 (83,0)	249 (83,0)	226 (79,0)	226 (79,0)

Studie CheckMate 9ER	**FKSI-Function/Well-Being**			
	Cabozantinib+Nivolumab n (%)		**Sunitinib n (%)**	
	Datenschnitt vom 30.03.2020	**Datenschnitt vom 10.09.2020**	**Datenschnitt vom 30.03.2020**	**Datenschnitt vom 10.09.2020**
Woche 15	246 (82,0)	246 (82,0)	k.D.	k.D.
Woche 17	246 (82,0)	246 (82,0)	k.D.	k.D.
Woche 19	244 (81,3)	244 (81,3)	202 (70,6)	202 (70,6)
Woche 21	239 (79,7)	239 (79,7)	k.D.	k.D.
Woche 23	236 (78,7)	236 (78,7)	k.D.	k.D.
Woche 25	231 (77,0)	232 (77,3)	180 (62,9)	180 (62,9)
Woche 27	225 (75,0)	225 (75,0)	k.D.	k.D.
Woche 29	221 (73,7)	221 (73,7)	k.D.	k.D.
Woche 31	219 (73,0)	219 (73,0)	163 (57,0)	163 (57,0)
Woche 33	215 (71,7)	215 (71,7)	k.D.	k.D.
Woche 35	215 (71,7)	215 (71,7)	k.D.	k.D.
Woche 37	200 (66,7)	200 (66,7)	153 (53,5)	153 (53,5)
Woche 39	197 (65,7)	197 (65,7)	k.D.	k.D.
Woche 41	198 (66,0)	199 (66,3)	k.D.	k.D.
Woche 43	194 (64,7)	194 (64,7)	143 (50,0)	144 (50,3)
Woche 45	182 (60,7)	186 (62,0)	k.D.	k.D.
Woche 47	169 (56,3)	172 (57,3)	k.D.	k.D.
Woche 49	175 (58,3)	180 (60,0)	117 (40,9)	119 (41,6)
Woche 51	170 (56,7)	176 (58,7)	k.D.	k.D.
Woche 53	167 (55,7)	177 (59,0)	k.D.	k.D.
Woche 55	154 (51,3)	168 (56,0)	111 (38,8)	117 (40,9)
Woche 57	153 (51,0)	171 (57,0)	k.D.	k.D.
Woche 59	155 (51,7)	172 (57,3)	k.D.	k.D.
Woche 61	147 (49,0)	174 (58,0)	88 (30,8)	100 (35,0)
Woche 63	138 (46,0)	164 (54,7)	k.D.	k.D.
Woche 65	130 (43,3)	165 (55,0)	k.D.	k.D.
Woche 67	124 (41,3)	170 (56,7)	68 (23,8)	88 (30,8)
Woche 69	106 (35,3)	153 (51,0)	k.D.	k.D.
Woche 71	96 (32,0)	149 (49,7)	k.D.	k.D.
Woche 73	91 (30,3)	144 (48,0)	49 (17,1)	83 (29,0)
Woche 75	82 (27,3)	143 (47,7)	k.D.	k.D.
Woche 77	79 (26,3)	142 (47,3)	k.D.	k.D.

Studie CheckMate 9ER	**FKSI-Function/Well-Being**			
	Cabozantinib+Nivolumab n (%)		**Sunitinib n (%)**	
	Datenschnitt vom 30.03.2020	**Datenschnitt vom 10.09.2020**	**Datenschnitt vom 30.03.2020**	**Datenschnitt vom 10.09.2020**
Woche 79	67 (22,3)	128 (42,7)	35 (12,2)	73 (25,5)
Woche 81	68 (22,7)	126 (42,0)	k.D.	k.D.
Woche 83	63 (21,0)	129 (43,0)	k.D.	k.D.
Woche 85	53 (17,7)	110 (36,7)	26 (9,1)	63 (22,0)
Woche 87	50 (16,7)	105 (35,0)	k.D.	k.D.
Woche 89	43 (14,3)	97 (32,3)	k.D.	k.D.
Woche 91	42 (14,0)	90 (30,0)	17 (5,9)	45 (15,7)
Woche 93	36 (12,0)	82 (27,3)	k.D.	k.D.
Woche 95	32 (10,7)	80 (26,7)	k.D.	k.D.
Woche 97	27 (9,0)	75 (25,0)	8 (2,8)	29 (10,1)
Woche 99	20 (6,7)	70 (23,3)	k.D.	k.D.
Woche 101	12 (4,0)	58 (19,3)	k.D.	k.D.
Woche 103	12 (4,0)	60 (20,0)	5 (1,7)	26 (9,1)
Woche 105	10 (3,3)	48 (16,0)	k.D.	k.D.
Woche 107	4 (1,3)	33 (11,0)	k.D.	k.D.
Woche 109	6 (2,0)	36 (12,0)	1 (0,3)	14 (4,9)
Woche 111	3 (1,0)	26 (8,7)	k.D.	k.D.
Woche 113	3 (1,0)	26 (8,7)	k.D.	k.D.
Woche 115	2 (0,7)	24 (8,0)	2 (0,7)	12 (4,2)
Woche 117	2 (0,7)	19 (6,3)	k.D.	k.D.
Woche 119	1 (0,3)	13 (4,3)	k.D.	k.D.
Woche 121	k.D.	18 (6,0)	1 (0,3)	6 (2,1)
Woche 123	–	4 (1,3)	–	k.D.
Woche 125	–	5 (1,7)	–	k.D.
Woche 127	–	4 (1,3)	–	4 (1,4)
Woche 129	–	5 (1,7)	–	k.D.
Woche 131	–	4 (1,3)	–	k.D.
Woche 133	–	2 (0,7)	–	2 (0,7)
Woche 135	–	2 (0,7)	–	k.D.
Woche 137	–	3 (1,0)	–	k.D.
Woche 139	–	2 (0,7)	–	2 (0,7)
Woche 141	–	2 (0,7)	–	k.D.

Studie CheckMate 9ER	**FKSI-Function/Well-Being**			
	Cabozantinib+Nivolumab n (%)		**Sunitinib n (%)**	
	Datenschnitt vom 30.03.2020	**Datenschnitt vom 10.09.2020**	**Datenschnitt vom 30.03.2020**	**Datenschnitt vom 10.09.2020**
Woche 201	40 (13,3)	57 (19,0)	78 (27,3)	92 (32,2)
Woche 202	15 (5,0)	33 (11,0)	43 (15,0)	54 (18,9)
Subpopulation D1				
Anzahl Patienten in Population	71	71	68	68
Studienbeginn	69 (97,2)	69 (97,2)	67 (98,5)	67 (98,5)
Woche 3	67 (94,4)	67 (94,4)	k.D.	k.D.
Woche 5	63 (88,7)	63 (88,7)	k.D.	k.D.
Woche 7	64 (90,1)	64 (90,1)	64 (94,1)	64 (94,1)
Woche 9	61 (85,9)	61 (85,9)	k.D.	k.D.
Woche 11	61 (85,9)	61 (85,9)	k.D.	k.D.
Woche 13	60 (84,5)	60 (84,5)	55 (80,9)	55 (80,9)
Woche 15	54 (76,1)	54 (76,1)	k.D.	k.D.
Woche 17	63 (88,7)	63 (88,7)	k.D.	k.D.
Woche 19	57 (80,3)	57 (80,3)	54 (79,4)	54 (79,4)
Woche 21	59 (83,1)	59 (83,1)	k.D.	k.D.
Woche 23	56 (78,9)	56 (78,9)	k.D.	k.D.
Woche 25	58 (81,7)	58 (81,7)	49 (72,1)	49 (72,1)
Woche 27	56 (78,9)	56 (78,9)	k.D.	k.D.
Woche 29	52 (73,2)	52 (73,2)	k.D.	k.D.
Woche 31	54 (76,1)	54 (76,1)	42 (61,8)	42 (61,8)
Woche 33	56 (78,9)	56 (78,9)	k.D.	k.D.
Woche 35	54 (76,1)	54 (76,1)	k.D.	k.D.
Woche 37	48 (67,6)	48 (67,6)	47 (69,1)	47 (69,1)
Woche 39	52 (73,2)	52 (73,2)	k.D.	k.D.
Woche 41	51 (71,8)	52 (73,2)	k.D.	k.D.
Woche 43	52 (73,2)	52 (73,2)	42 (61,8)	42 (61,8)
Woche 45	47 (66,2)	48 (67,6)	k.D.	k.D.
Woche 47	50 (70,4)	51 (71,8)	k.D.	k.D.
Woche 49	50 (70,4)	52 (73,2)	36 (52,9)	36 (52,9)
Woche 51	49 (69,0)	51 (71,8)	k.D.	k.D.
Woche 53	49 (69,0)	52 (73,2)	k.D.	k.D.
Woche 55	41 (57,7)	46 (64,8)	35 (51,5)	38 (55,9)

Studie CheckMate 9ER	**FKSI-Function/Well-Being**			
	Cabozantinib+Nivolumab n (%)		**Sunitinib n (%)**	
	Datenschnitt vom 30.03.2020	**Datenschnitt vom 10.09.2020**	**Datenschnitt vom 30.03.2020**	**Datenschnitt vom 10.09.2020**
Woche 57	40 (56,3)	48 (67,6)	k.D.	k.D.
Woche 59	40 (56,3)	46 (64,8)	k.D.	k.D.
Woche 61	40 (56,3)	48 (67,6)	27 (39,7)	31 (45,6)
Woche 63	36 (50,7)	42 (59,2)	k.D.	k.D.
Woche 65	33 (46,5)	43 (60,6)	k.D.	k.D.
Woche 67	32 (45,1)	44 (62,0)	23 (33,8)	30 (44,1)
Woche 69	26 (36,6)	38 (53,5)	k.D.	k.D.
Woche 71	24 (33,8)	38 (53,5)	k.D.	k.D.
Woche 73	23 (32,4)	35 (49,3)	17 (25,0)	28 (41,2)
Woche 75	19 (26,8)	35 (49,3)	k.D.	k.D.
Woche 77	18 (25,4)	32 (45,1)	k.D.	k.D.
Woche 79	16 (22,5)	31 (43,7)	12 (17,6)	25 (36,8)
Woche 81	17 (23,9)	29 (40,8)	k.D.	k.D.
Woche 83	17 (23,9)	33 (46,5)	k.D.	k.D.
Woche 85	15 (21,1)	27 (38,0)	9 (13,2)	21 (30,9)
Woche 87	13 (18,3)	24 (33,8)	k.D.	k.D.
Woche 89	12 (16,9)	25 (35,2)	k.D.	k.D.
Woche 91	13 (18,3)	24 (33,8)	6 (8,8)	18 (26,5)
Woche 93	11 (15,5)	23 (32,4)	k.D.	k.D.
Woche 95	11 (15,5)	22 (31,0)	k.D.	k.D.
Woche 97	12 (16,9)	21 (29,6)	2 (2,9)	11 (16,2)
Woche 99	8 (11,3)	17 (23,9)	k.D.	k.D.
Woche 101	3 (4,2)	14 (19,7)	k.D.	k.D.
Woche 103	4 (5,6)	15 (21,1)	1 (1,5)	10 (14,7)
Woche 105	3 (4,2)	13 (18,3)	k.D.	k.D.
Woche 107	–	8 (11,3)	–	k.D.
Woche 109	1 (1,4)	11 (15,5)	k.D.	5 (7,4)
Woche 111	–	7 (9,9)	–	k.D.
Woche 113	1 (1,4)	8 (11,3)	k.D.	k.D.
Woche 115	1 (1,4)	7 (9,9)	k.D.	5 (7,4)
Woche 117	1 (1,4)	7 (9,9)	k.D.	k.D.
Woche 119	–	7 (9,9)	–	k.D.

Studie CheckMate 9ER	**FKSI-Function/Well-Being**			
	Cabozantinib+Nivolumab n (%)		**Sunitinib n (%)**	
	Datenschnitt vom 30.03.2020	**Datenschnitt vom 10.09.2020**	**Datenschnitt vom 30.03.2020**	**Datenschnitt vom 10.09.2020**
Woche 121	–	8 (11,3)	–	1 (1,5)
Woche 123	–	2 (2,8)	–	k.D.
Woche 125	–	1 (1,4)	–	k.D.
Woche 127	–	2 (2,8)	–	1 (1,5)
Woche 129	–	1 (1,4)	–	k.D.
Woche 131	–	1 (1,4)	–	k.D.
Woche 135	–	1 (1,4)	–	k.D.
Woche 137	–	1 (1,4)	–	k.D.
Woche 139	–	1 (1,4)	–	k.D.
Woche 141	–	1 (1,4)	–	k.D.
Woche 201	4 (5,6)	8 (11,3)	11 (16,2)	16 (23,5)
Woche 202	1 (1,4)	2 (2,8)	7 (10,3)	11 (16,2)
Subpopulation D2				
Anzahl Patienten in Population	229	229	218	218
Studienbeginn	227 (99,1)	227 (99,1)	218 (100,0)	218 (100,0)
Woche 3	214 (93,4)	214 (93,4)	k.D.	k.D.
Woche 5	206 (90,0)	206 (90,0)	k.D.	k.D.
Woche 7	201 (87,8)	201 (87,8)	199 (91,3)	199 (91,3)
Woche 9	200 (87,3)	200 (87,3)	k.D.	k.D.
Woche 11	189 (82,5)	189 (82,5)	k.D.	k.D.
Woche 13	189 (82,5)	189 (82,5)	171 (78,4)	171 (78,4)
Woche 15	192 (83,8)	192 (83,8)	k.D.	k.D.
Woche 17	183 (79,9)	183 (79,9)	k.D.	k.D.
Woche 19	187 (81,7)	187 (81,7)	148 (67,9)	148 (67,9)
Woche 21	180 (78,6)	180 (78,6)	k.D.	k.D.
Woche 23	180 (78,6)	180 (78,6)	k.D.	k.D.
Woche 25	173 (75,5)	174 (76,0)	131 (60,1)	131 (60.1)
Woche 27	169 (73,8)	169 (73,8)	k.D.	k.D.
Woche 29	169 (73,8)	169 (73,8)	k.D.	k.D.
Woche 31	165 (72,1)	165 (72,1)	121 (55,5)	121 (55,5)
Woche 33	159 (69,4)	159 (69,4)	k.D.	k.D.
Woche 35	161 (70,3)	161 (70,3)	k.D.	k.D.

Studie CheckMate 9ER	**FKSI-Function/Well-Being**			
	Cabozantinib+Nivolumab n (%)		**Sunitinib n (%)**	
	Datenschnitt vom 30.03.2020	**Datenschnitt vom 10.09.2020**	**Datenschnitt vom 30.03.2020**	**Datenschnitt vom 10.09.2020**
Woche 37	152 (66,4)	152 (66,4)	106 (48,6)	106 (48,6)
Woche 39	145 (63,3)	145 (63,3)	k.D.	k.D.
Woche 41	147 (64,2)	147 (64,2)	k.D.	k.D.
Woche 43	142 (62,0)	142 (62,0)	101 (46,3)	102 (46,8)
Woche 45	135 (59,0)	138 (60,3)	k.D.	k.D.
Woche 47	119 (52,0)	121 (52,8)	k.D.	k.D.
Woche 49	125 (54,6)	128 (55,9)	81 (37,2)	83 (38,1)
Woche 51	121 (52,8)	125 (54,6)	k.D.	k.D.
Woche 53	118 (51,5)	125 (54,6)	k.D.	k.D.
Woche 55	113 (49,3)	122 (53,3)	76 (34,9)	79 (36,2)
Woche 57	113 (49,3)	123 (53,7)	k.D.	k.D.
Woche 59	115 (50,2)	126 (55,0)	k.D.	k.D.
Woche 61	107 (46,7)	126 (55,0)	61 (28,0)	69 (31,7)
Woche 63	102 (44,5)	122 (53,3)	k.D.	k.D.
Woche 65	97 (42,4)	122 (53,3)	k.D.	k.D.
Woche 67	92 (40,2)	126 (55,0)	45 (20,6)	58 (26,6)
Woche 69	80 (34,9)	115 (50,2)	k.D.	k.D.
Woche 71	72 (31,4)	111 (48,5)	k.D.	k.D.
Woche 73	68 (29,7)	109 (47,6)	32 (14,7)	55 (25,2)
Woche 75	63 (27,5)	108 (47,2)	k.D.	k.D.
Woche 77	61 (26,6)	110 (48,0)	k.D.	k.D.
Woche 79	51 (22,3)	97 (42,4)	23 (10,6)	48 (22,0)
Woche 81	51 (22,3)	97 (42,4)	k.D.	k.D.
Woche 83	46 (20,1)	96 (41,9)	k.D.	k.D.
Woche 85	38 (16,6)	83 (36,2)	17 (7,8)	42 (19,3)
Woche 87	37 (16,2)	81 (35,4)	k.D.	k.D.
Woche 89	31 (13,5)	72 (31,4)	k.D.	k.D.
Woche 91	29 (12,7)	66 (28,8)	11 (5,0)	27 (12,4)
Woche 93	25 (10,9)	59 (25,8)	k.D.	k.D.
Woche 95	21 (9,2)	58 (25,3)	k.D.	k.D.
Woche 97	15 (6,6)	54 (23,6)	6 (2,8)	18 (8,3)
Woche 99	12 (5,2)	53 (23,1)	k.D.	k.D.

Studie CheckMate 9ER	**FKSI-Function/Well-Being**			
	Cabozantinib+Nivolumab n (%)		**Sunitinib n (%)**	
	Datenschnitt vom 30.03.2020	**Datenschnitt vom 10.09.2020**	**Datenschnitt vom 30.03.2020**	**Datenschnitt vom 10.09.2020**
Woche 101	9 (3,9)	44 (19,2)	k.D.	k.D.
Woche 103	8 (3,5)	45 (19,7)	4 (1,8)	16 (7,3)
Woche 105	7 (3,1)	35 (15,3)	k.D.	k.D.
Woche 107	4 (1,7)	25 (10,9)	k.D.	k.D.
Woche 109	5 (2,2)	25 (10,9)	1 (0,5)	9 (4,1)
Woche 111	3 (1,3)	19 (8,3)	k.D.	k.D.
Woche 113	2 (0,9)	18 (7,9)	k.D.	k.D.
Woche 115	1 (0,4)	17 (7,4)	2 (0,9)	7 (3,2)
Woche 117	1 (0,4)	12 (5,2)	k.D.	k.D.
Woche 119	1 (0,4)	6 (2,6)	k.D.	k.D.
Woche 121	k.D.	10 (4,4)	1 (0,5)	5 (2,3)
Woche 123	–	2 (0,9)	–	k.D.
Woche 125	–	4 (1,7)	–	k.D.
Woche 127	–	2 (0,9)	–	3 (1.4)
Woche 129	–	4 (1,7)	–	k.D.
Woche 131	–	3 (1,3)	–	k.D.
Woche 133	–	2 (0,9)	–	2 (0,9)
Woche 135	–	1 (0,4)	–	k.D.
Woche 137	–	2 (0,9)	–	k.D.
Woche 139	–	1 (0,4)	–	2 (0,9)
Woche 141	–	1 (0,4)	–	k.D.
Woche 201	36 (15,7)	49 (21,4)	67 (30,7)	76 (34,9)
Woche 202	14 (6,1)	31 (13,5)	36 (16,5)	43 (19,7)
Abkürzungen: FKSI: Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index; k.D.: keine Daten				

Anhang 4-H: Ergebnisse zur Verträglichkeit für den Datenschnitt vom 30.03.2020

Tabelle 4-168: Ergebnisse für Verträglichkeit (ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie/ Datenschnitt	Cabozantinib+Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
CheckMate 9ER (CA2099ER)								
Ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung								
Datenschnitt 30.03.2020, Sicherheits-Population								
Nachverfolgungsperiode: 30 Tage								
Gesamtpopulation								
Zeit bis zum ersten UE	320	319 (99,7)	0,46 [0,43; 0,49]	320	317 (99,1)	0,39 [0,33; 0,43]	0,0420	0,85 [0,72; 1,00]
Zeit bis zum ersten schwerwiegenden UE (SUE)	320	139 (43,4)	18,89 [14,95; n. e.]	320	113 (35,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,9109	1,01 [0,79; 1,31]
Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	320	238 (74,4)	4,11 [2,89; 5,55]	320	220 (68,8)	2,76 [2,17; 4,37]	0,3763	0,92 [0,76; 1,10]
Zeit bis zu UE, die zum Therapieabbruch führten	320	58 (18,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	320	45 (14,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,7109	1,08 [0,73; 1,60]
Subpopulation D1								
Zeit bis zum ersten UE	74	74 (100,0)	0,46 [0,26; 0,49]	71	71 (100,0)	0,39 [0,33; 0,49]	0,8761	0,98 [0,70; 1,37]
Zeit bis zum ersten schwerwiegenden UE (SUE)	74	33 (44,6)	17,18 [14,16; n. e.]	71	18 (25,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0636	1,72 [0,96; 3,06]
Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	74	56 (75,7)	3,24 [2,40; 8,08]	71	49 (69,0)	3,68 [2,07; 5,68]	0,9114	0,98 [0,66; 1,44]
Zeit bis zu UE, die zum Therapieabbruch führten	74	18 (24,3)	n. e. [21,95; n. e.]	71	9 (12,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,1377	1,82 [0,82; 4,07]
Subpopulation D2								
Zeit bis zum ersten UE	246	245 (99,6)	0,46 [0,46; 0,49]	249	246 (98,8)	0,36 [0,33; 0,43]	0,0253	0,81 [0,68; 0,98]
Zeit bis zum ersten schwerwiegenden UE (SUE)	246	106 (43,1)	21,22 [14,13; n. e.]	249	95 (38,2)	n. e. [13,93; n. e.]	0,4116	0,89 [0,67; 1,18]

Studie/ Datenschnitt	Cabozantinib+Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	246	182 (74,0)	4,37 [2,79; 5,78]	249	171 (68,7)	2,76 [2,10; 4,83]	0,3432	0,90 [0,73; 1,11]
Zeit bis zu UE, die zum Therapie-abbruch führten	246	40 (16,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	249	36 (14,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,6432	0,90 [0,57; 1,42]
Nachverfolgungsperiode: 100 Tage								
Gesamtpopulation								
Zeit bis zum ersten UE	320	319 (99,7)	0,46 [0,43; 0,49]	320	317 (99,1)	0,39 [0,33; 0,43]	0,0552	0,86 [0,73; 1,01]
Zeit bis zum ersten schwerwiegenden UE (SUE)	320	150 (46,9)	16,82 [14,13; n. e.]	320	126 (39,4)	n. e. [16.85; n. e.]	0,9752	1,00 [0,79; 1,28]
Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	320	239 (74,7)	4,11 [2,89; 5.55]	320	230 (71,9)	3,02 [2,17; 4,40]	0,2899	0,90 [0,75; 1,09]
Zeit bis zu UE, die zum Therapie-abbruch führten	320	58 (18,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	320	47 (14,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,6627	1,09 [0,74; 1,61]
Subpopulation D1								
Zeit bis zum ersten UE	74	74 (100,0)	0,46 [0,26; 0,49]	71	71 (100,0)	0,39 [0,33; 0,49]	0,8761	0.98 [0,70; 1,37]
Zeit bis zum ersten schwerwiegenden UE (SUE)	74	34 (45,9)	17,18 [12,65; n. e.]	71	19 (26,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0580	1,72 [0,98; 3,03]
Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	74	56 (75,7)	3,24 [2,40; 8,08]	71	49 (69,0)	3,68 [2,07; 5,78]	0,9968	1,00 [0,68; 1,47]
Zeit bis zu UE, die zum Therapie-abbruch führten	74	18 (24,3)	n. e. [21,95; n. e.]	71	9 (12,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,1152	1,89 [0,84; 4,22]
Subpopulation D2								
Zeit bis zum ersten UE	246	245 (99,6)	0,46 [0,46; 0,49]	249	246 (98,8)	0,36 [0,33; 0,43]	0,0353	0,82 [0,69; 0,99]
Zeit bis zum ersten schwerwiegenden UE (SUE)	246	116 (47,2)	16,46 [12,09; n. e.]	249	107 (43,0)	n. e. [10,94; n. e.]	0,3695	0,89 [0,68; 1,16]
Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	246	183 (74,4)	4,37 [2.79;5,78]	249	181 (72,7)	2,76 [2,10; 4,63]	0,2300	0,88 [0,71; 1,08]

Studie/ Datenschnitt	Cabozantinib+Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
Zeit bis zu UE, die zum Therapieabbruch führten	246	40 (16,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	249	38 (15,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,6717	0,91 [0,58; 1,42]

[1]: Median und 95 % KI wurden mittels eines unstratifizierten Produkt-Limit-Schätzer-Überlebensmodell geschätzt.

[2]: Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten Log-Rank-Test nach IMDC-Prognose-Risiko-Score (0, 1 – 2, 3 –6), PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt) und Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für die Gesamtpopulation) bzw. nach PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt) und Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für Subpopulation D1) bzw. nach IMDC-Prognose-Risiko-Score (1 – 2, 3 –6), PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt) und Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für Subpopulation D2).

[3]: Die Hazard Ratio basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate), stratifiziert nach dem prognostischen IMDC-Risiko-Score (0, 1 – 2, 3 – 6), der PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 % versus < 1 %, unbestimmt) und der Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt), wie im IRT eingegeben (für die Gesamtpopulation) bzw. nach PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt) und Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für Subpopulation D1) bzw. nach IMDC-Prognose-Risiko-Score (1 – 2, 3 –6), PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt) und Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für Subpopulation D2) und war relativ zur Sunitinib-Gruppe mit < 1 zugunsten der Cabozantinib + Nivolumab-Gruppe.

Abkürzungen: CTCAE: Common terminology criteria for adverse events; IMDC: International Metastatic RCC Database Consortium; IRT: Interactive Response Technology; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl, n.e.: nicht erreicht; PD-L1: Programmed death-ligand 1; RCC: Nierenzellkarzinom; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis.

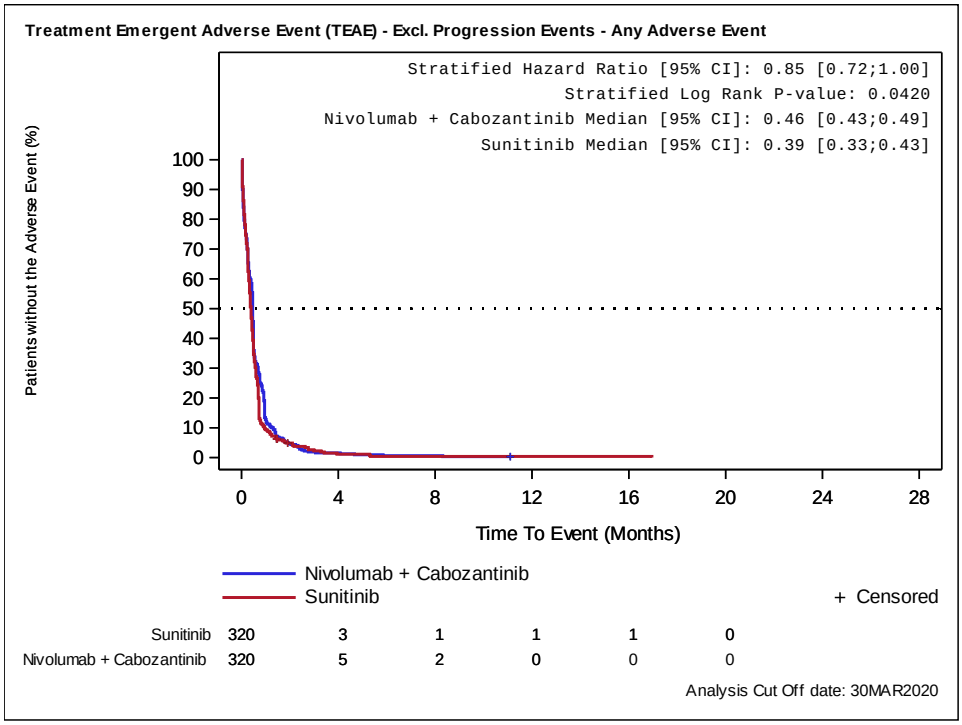


Abbildung 263: Kaplan-Meier-Plot für UE ohne Erfassung der Grunderkrankung mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Gesamtpopulation

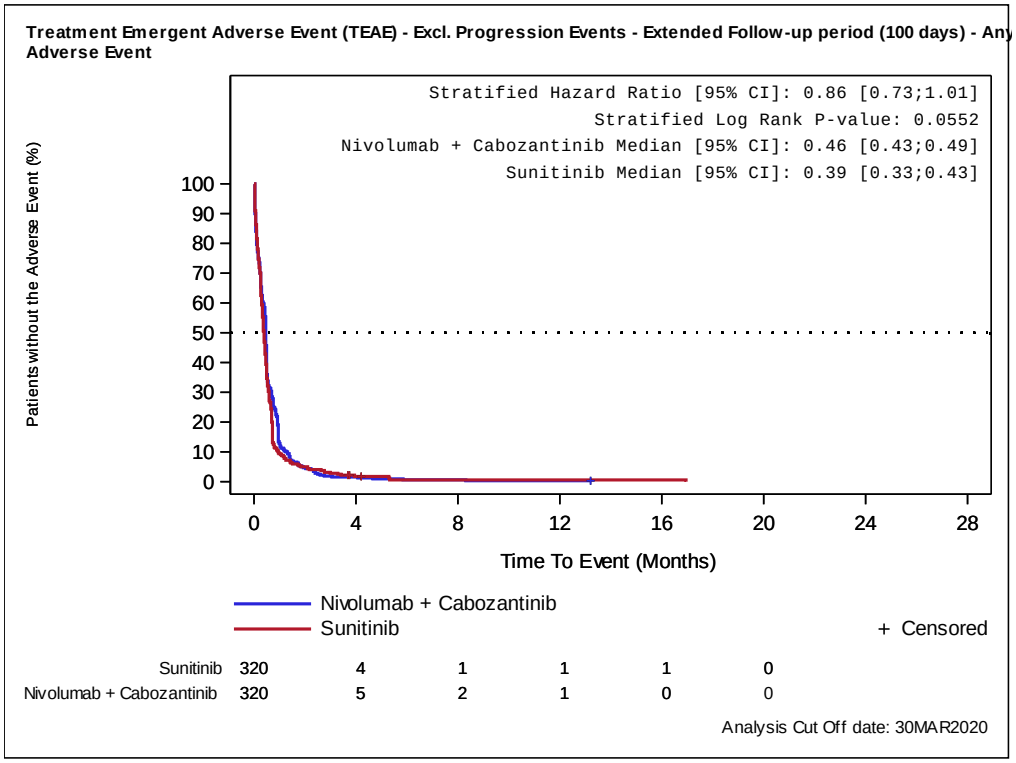


Abbildung 264: Kaplan-Meier-Plot für UE ohne Erfassung der Grunderkrankung mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Gesamtpopulation

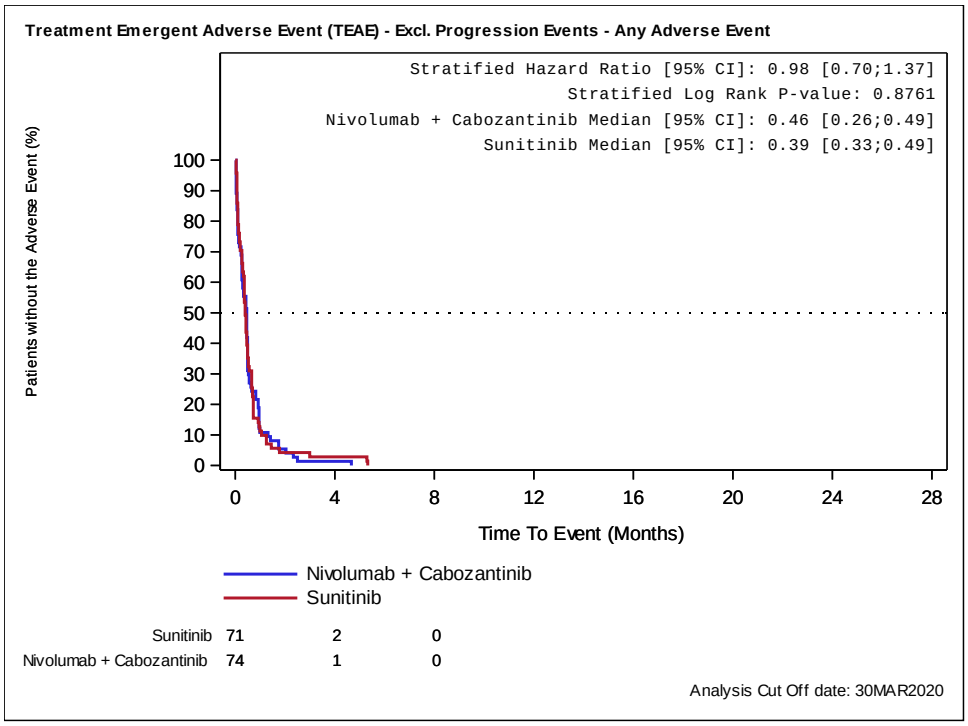


Abbildung 265: Kaplan-Meier-Plot für UE ohne Erfassung der Grunderkrankung mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D1

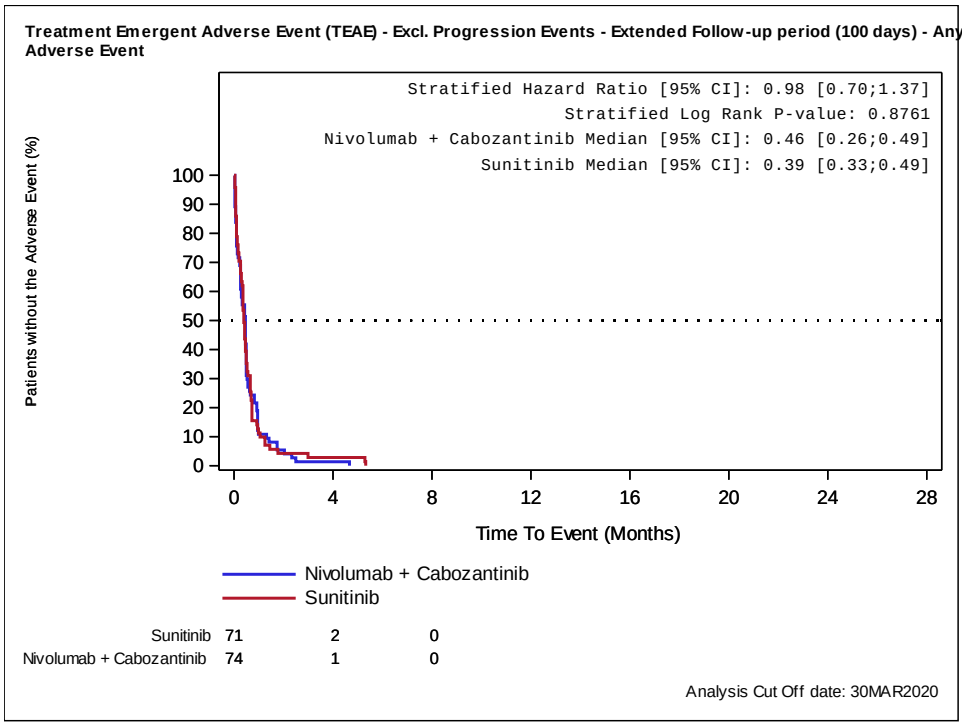


Abbildung 266: Kaplan-Meier-Plot für UE ohne Erfassung der Grunderkrankung mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D1

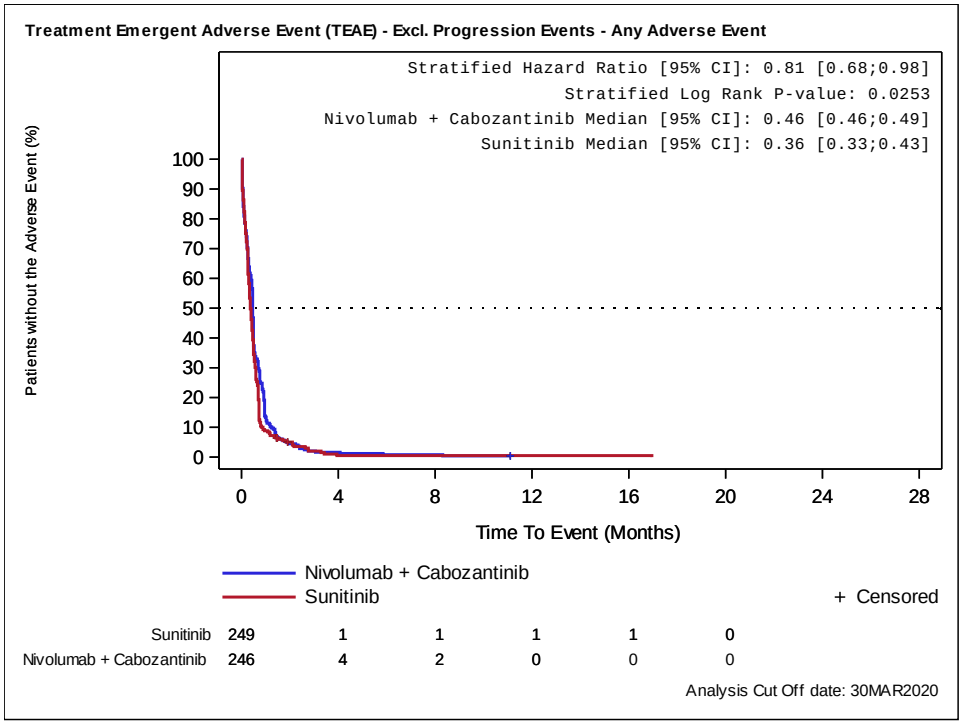


Abbildung 267: Kaplan-Meier-Plot für UE ohne Erfassung der Grunderkrankung mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D2

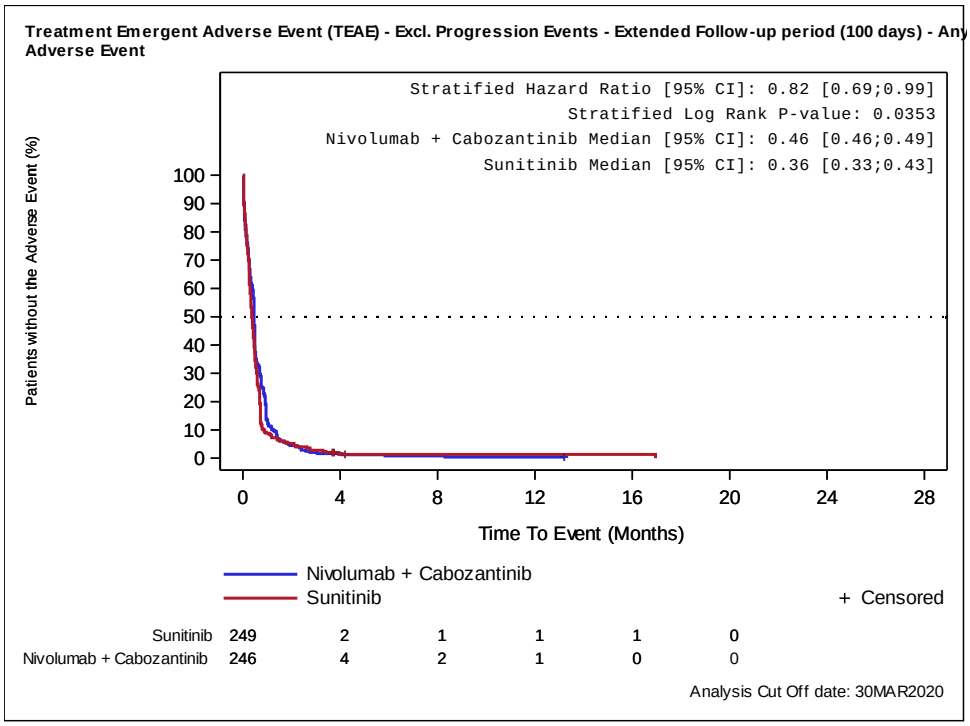


Abbildung 268: Kaplan-Meier-Plot für UE ohne Erfassung der Grunderkrankung mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D2

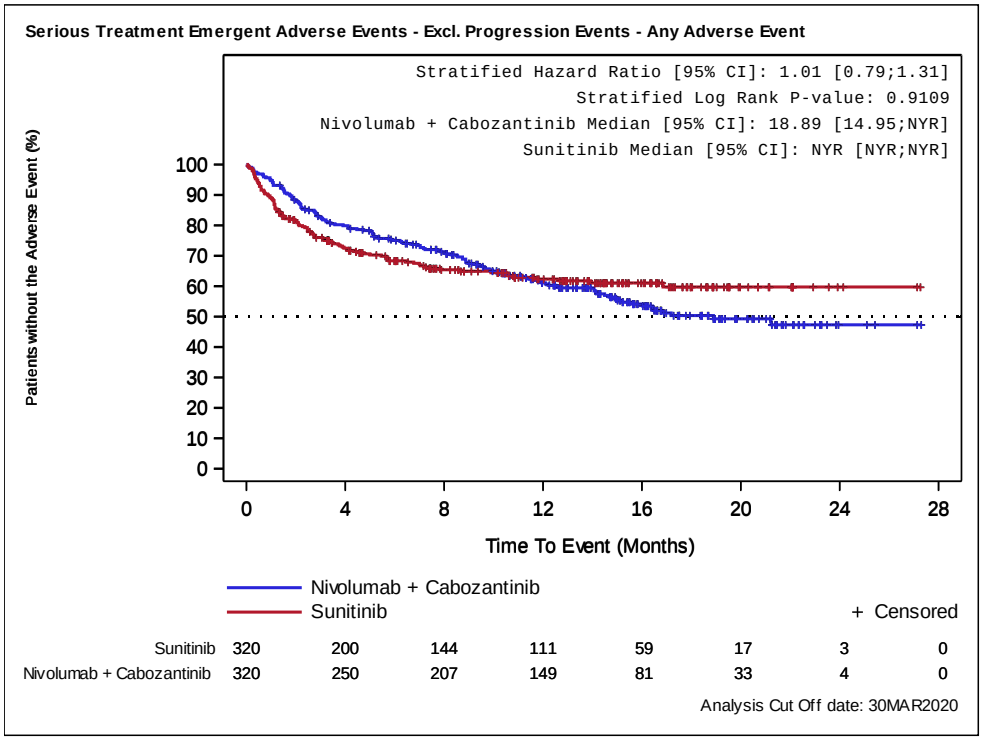


Abbildung 269: Kaplan-Meier-Plot für SUE ohne Erfassung der Grunderkrankung mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Gesamtpopulation

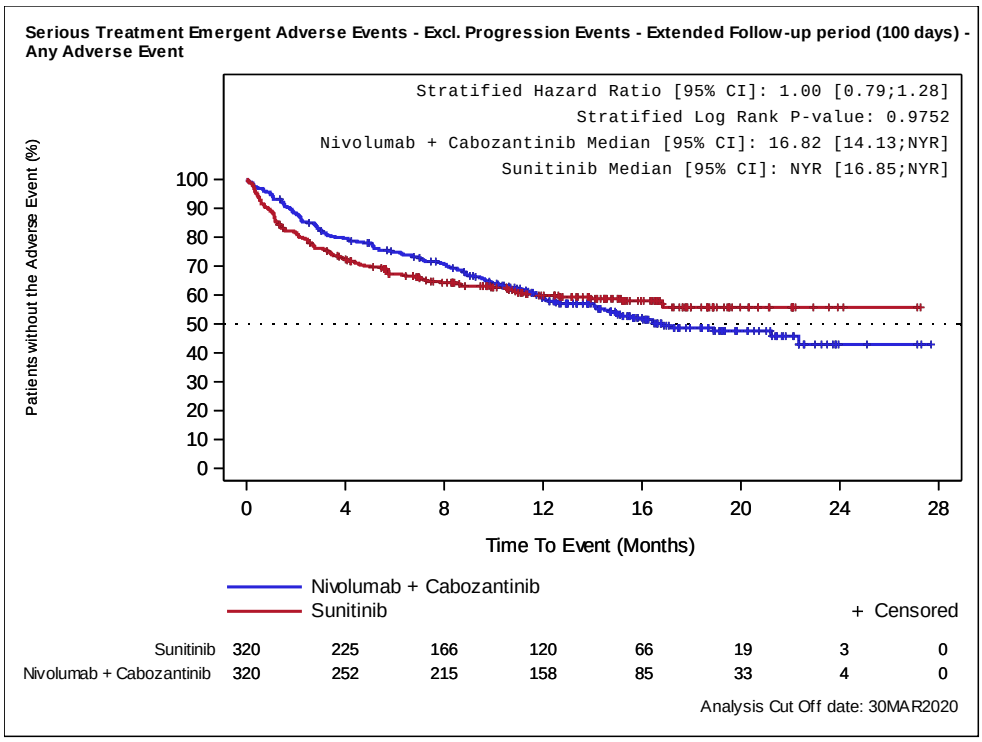


Abbildung 270: Kaplan-Meier-Plot für SUE ohne Erfassung der Grunderkrankung mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Gesamtpopulation

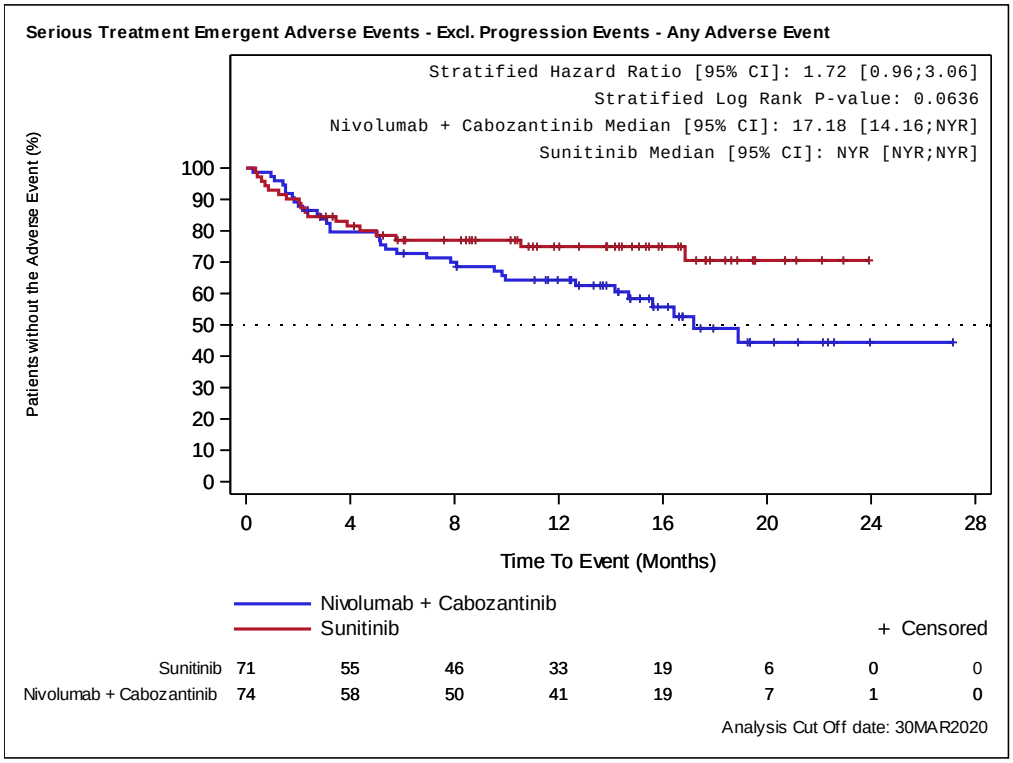


Abbildung 271: Kaplan-Meier-Plot für SUE ohne Erfassung der Grunderkrankung mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D1

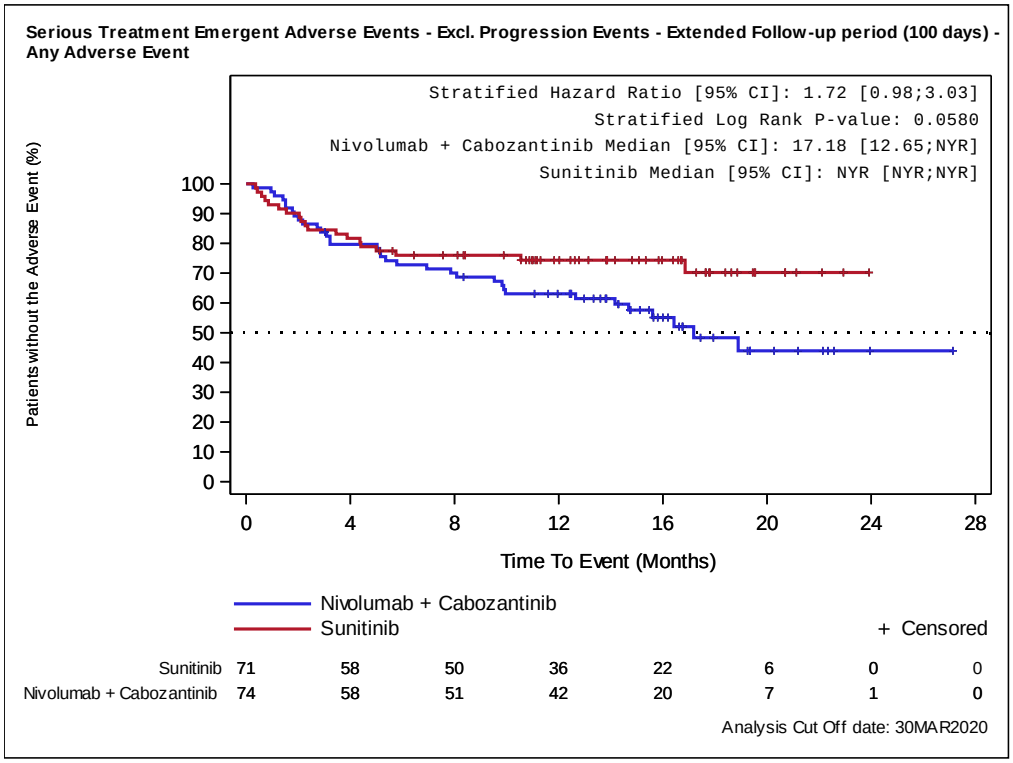


Abbildung 272: Kaplan-Meier-Plot für SUE ohne Erfassung der Grunderkrankung mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D1

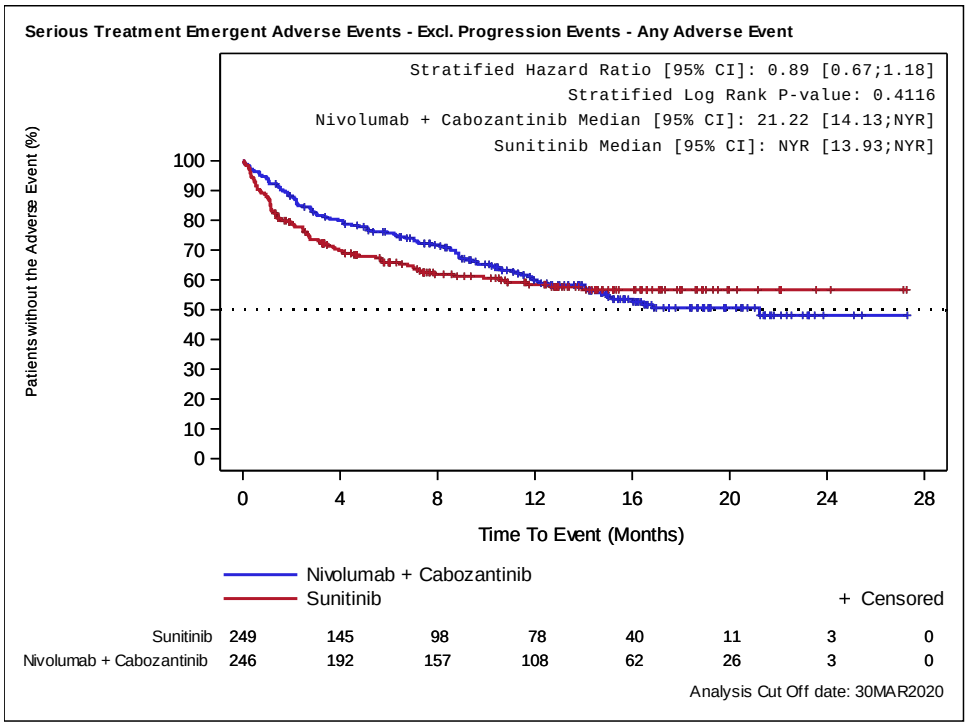


Abbildung 273: Kaplan-Meier-Plot für SUE ohne Erfassung der Grunderkrankung mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D2

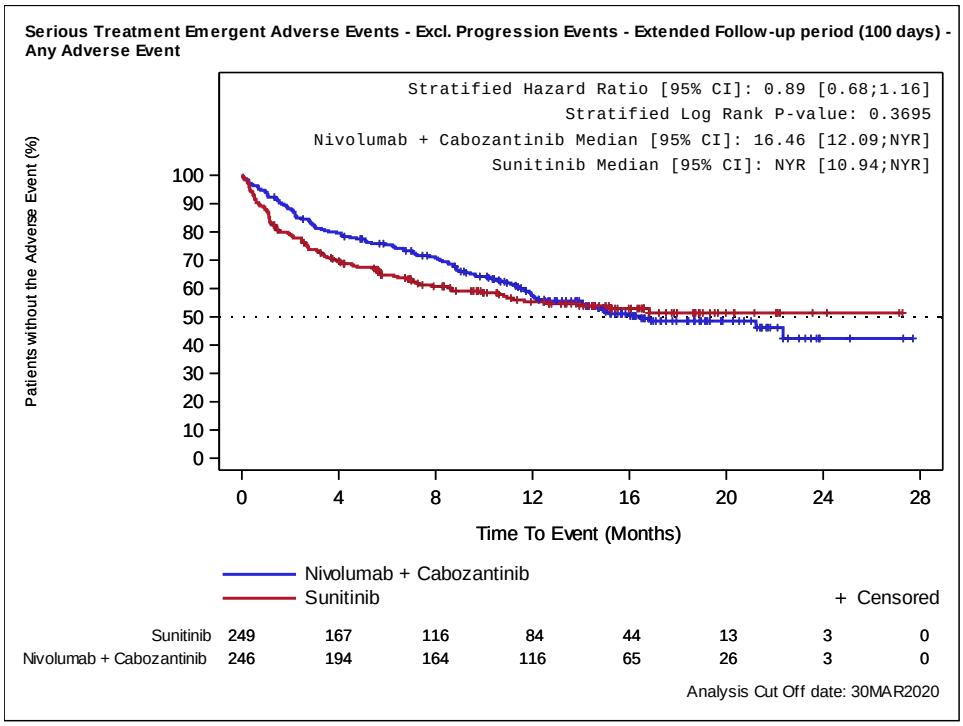


Abbildung 274: Kaplan-Meier-Plot für SUE ohne Erfassung der Grunderkrankung mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D2

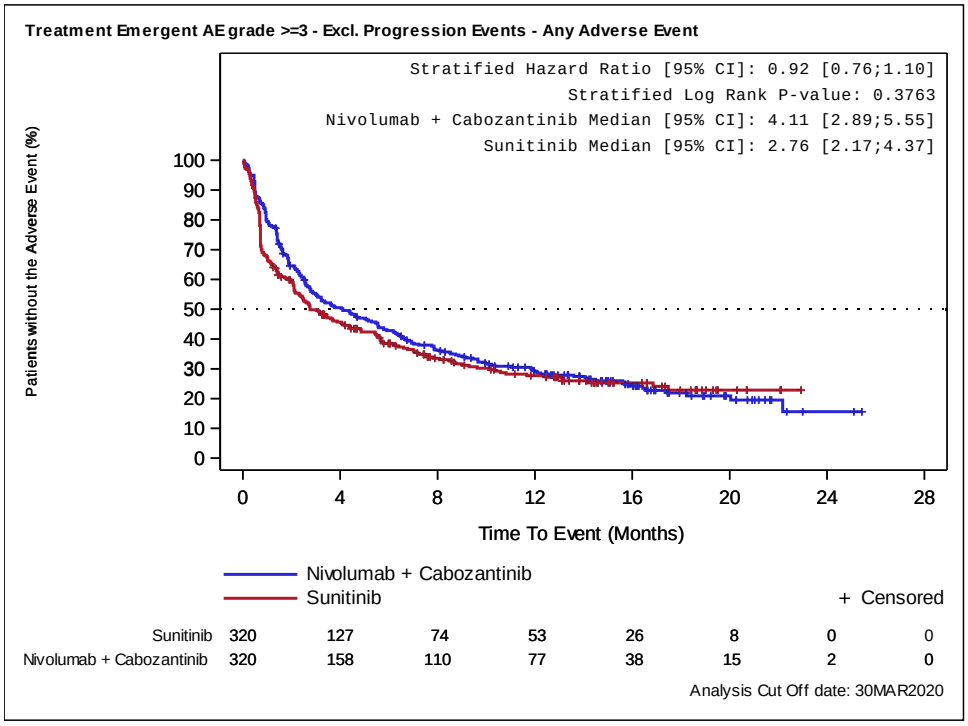


Abbildung 275: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ohne Erfassung der Grunderkrankung mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Gesamtpopulation

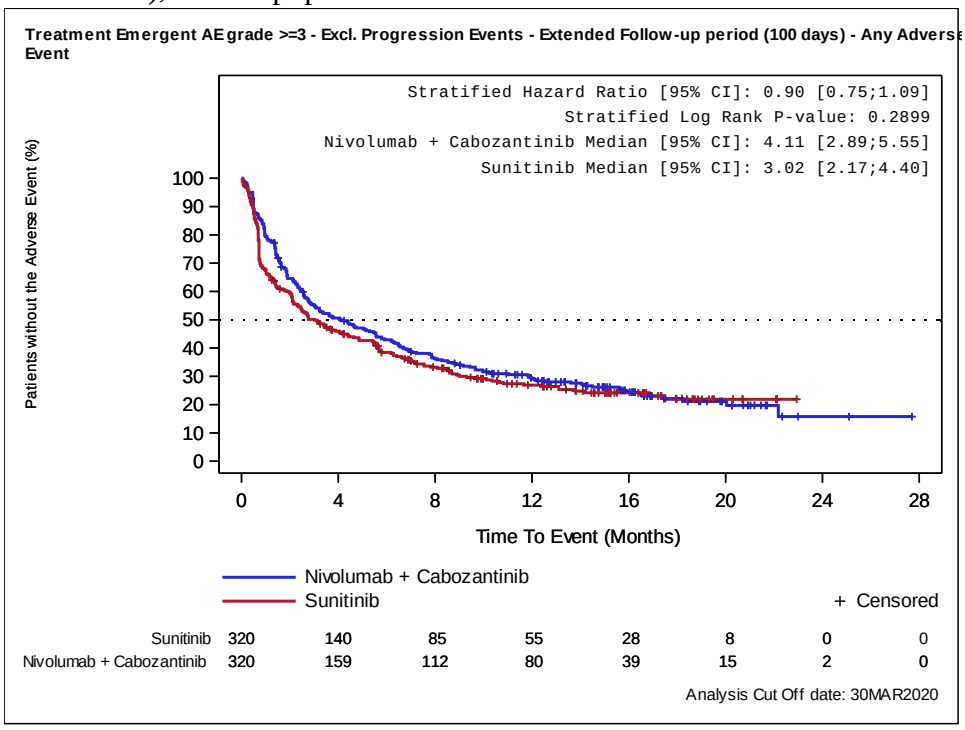


Abbildung 276: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ohne Erfassung der Grunderkrankung mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Gesamtpopulation

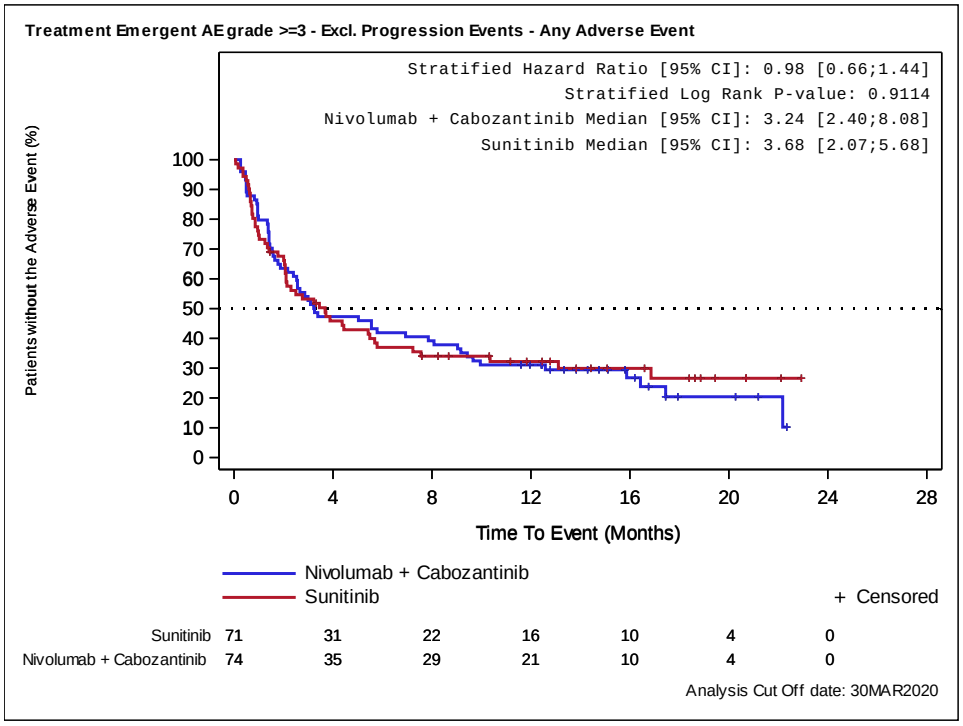


Abbildung 277: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ohne Erfassung der Grunderkrankung mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D1

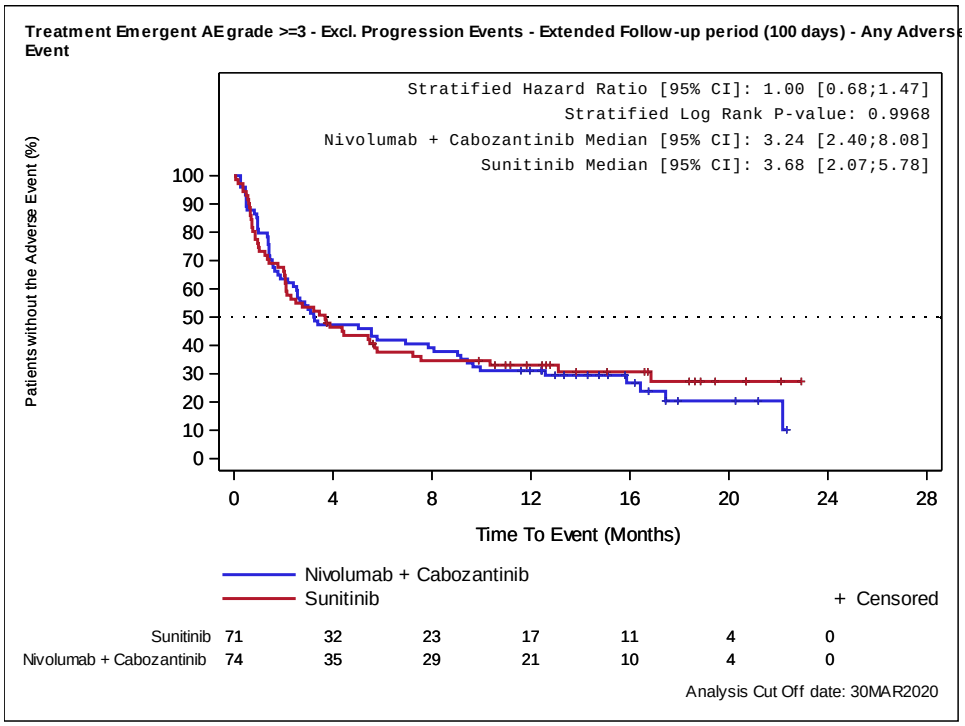


Abbildung 278: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ohne Erfassung der Grunderkrankung mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D1

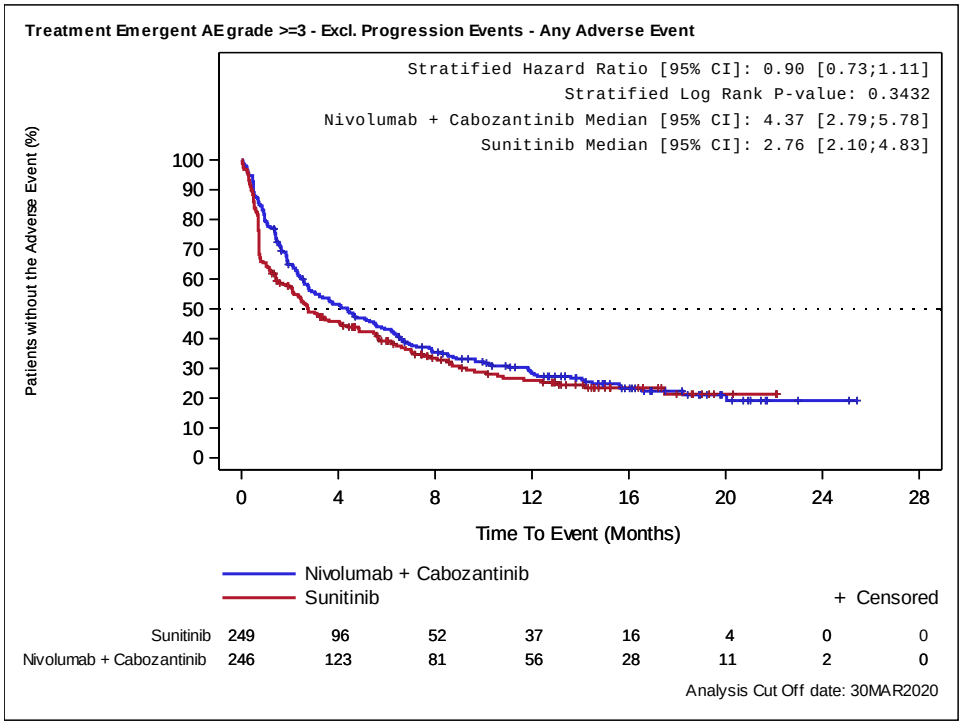


Abbildung 279: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ohne Erfassung der Grunderkrankung mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D2

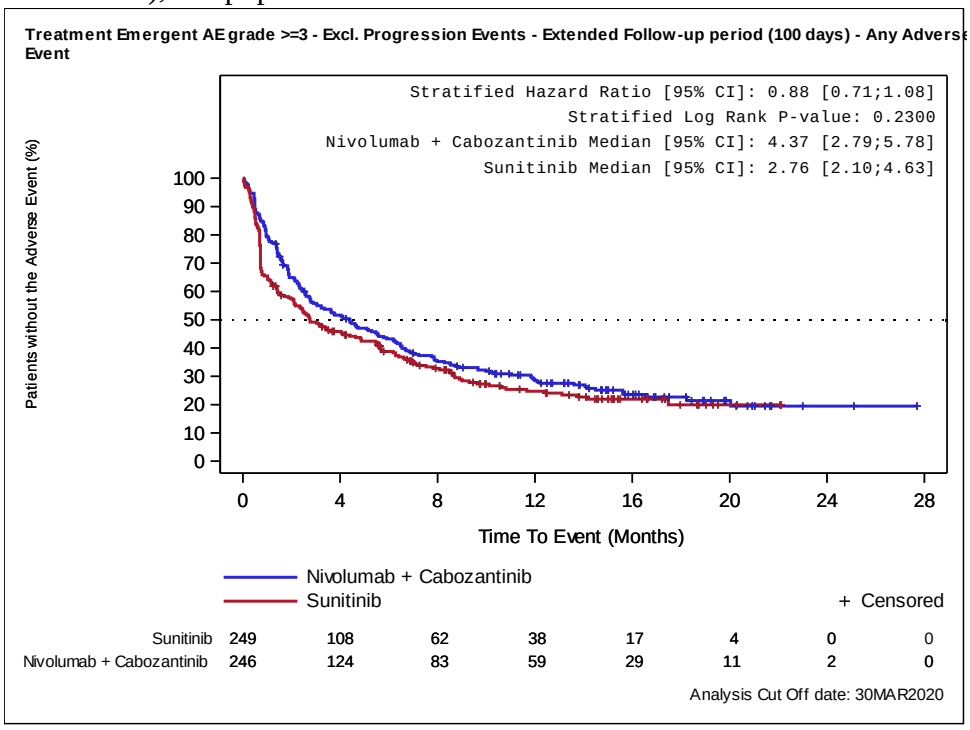


Abbildung 280: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ohne Erfassung der Grunderkrankung mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D2

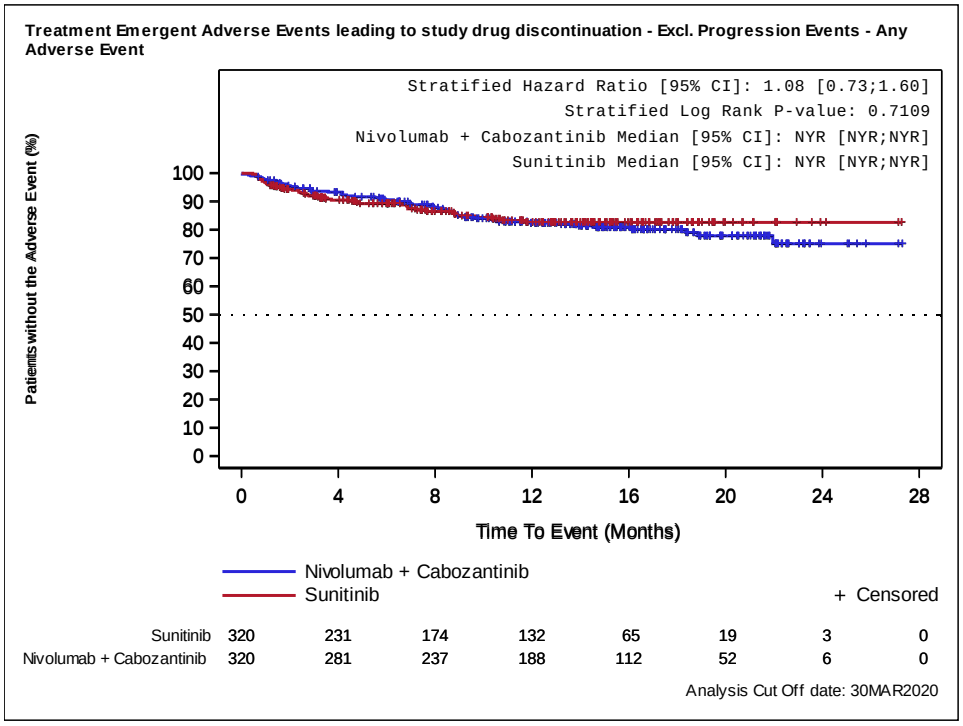


Abbildung 281: Kaplan-Meier-Plot für UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung der Grunderkrankung mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Gesamtpopulation

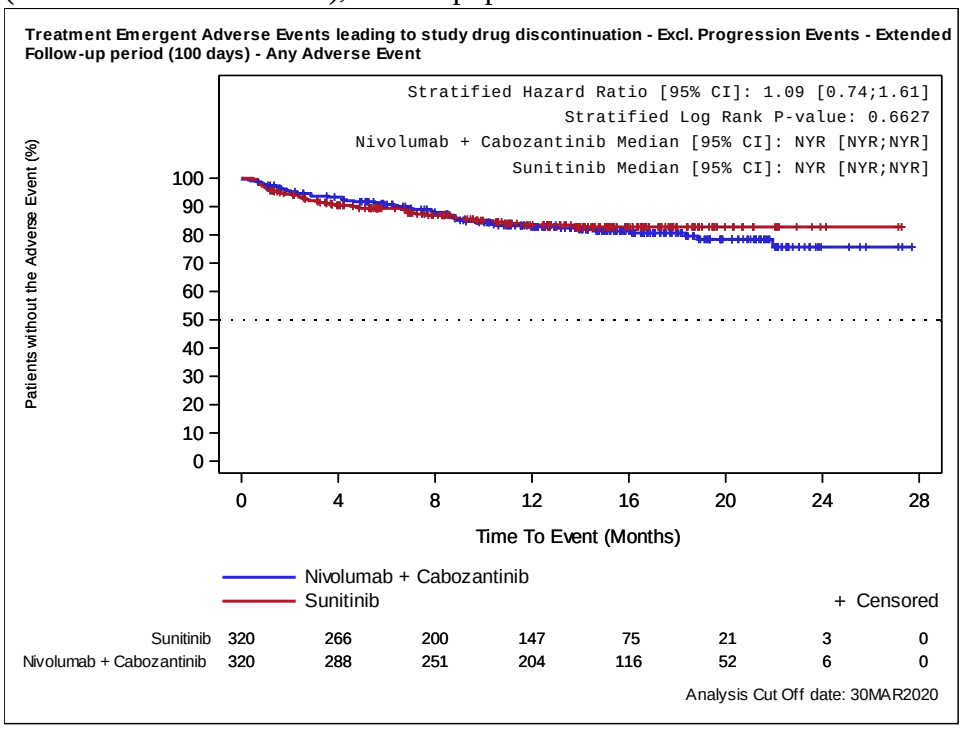


Abbildung 282: Kaplan-Meier-Plot für UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung der Grunderkrankung mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Gesamtpopulation

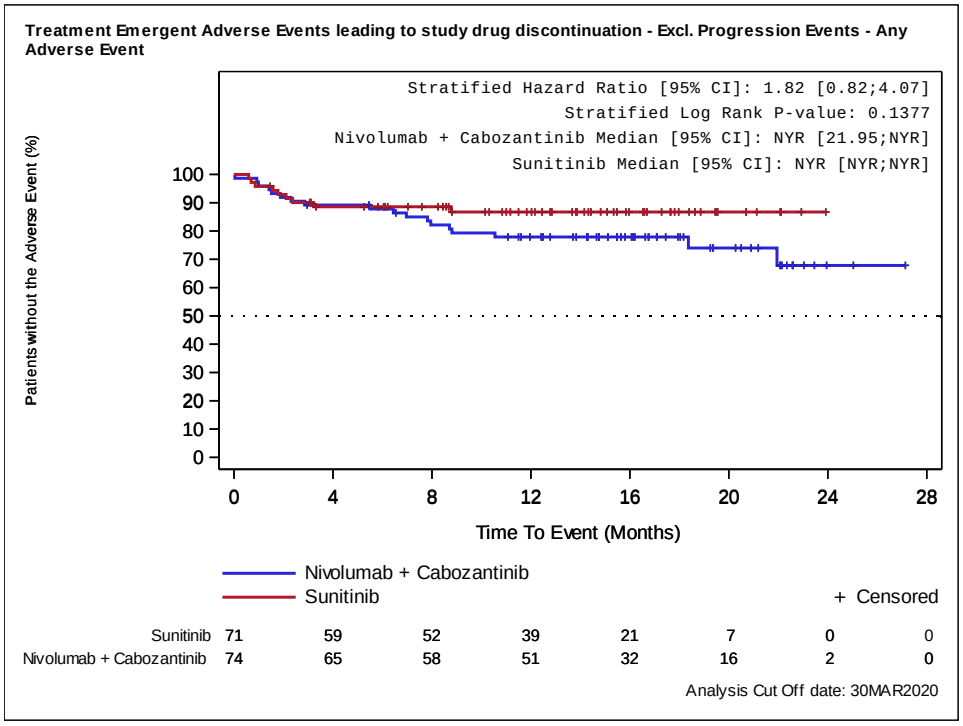


Abbildung 283: Kaplan-Meier-Plot für UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung der Grunderkrankung mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D1

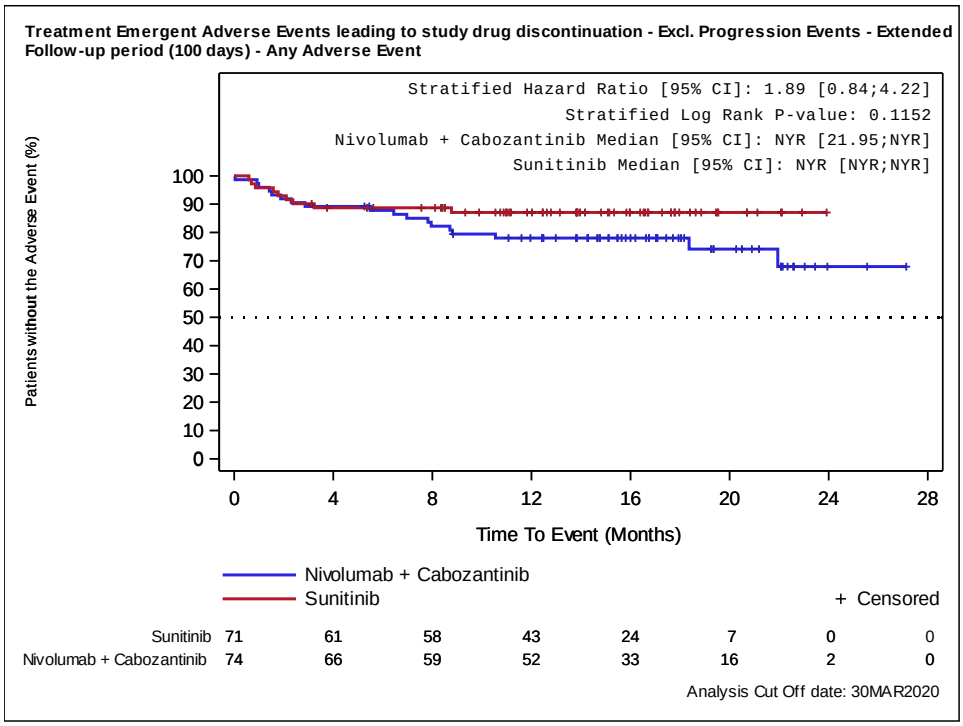


Abbildung 284: Kaplan-Meier-Plot für UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung der Grunderkrankung mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D1

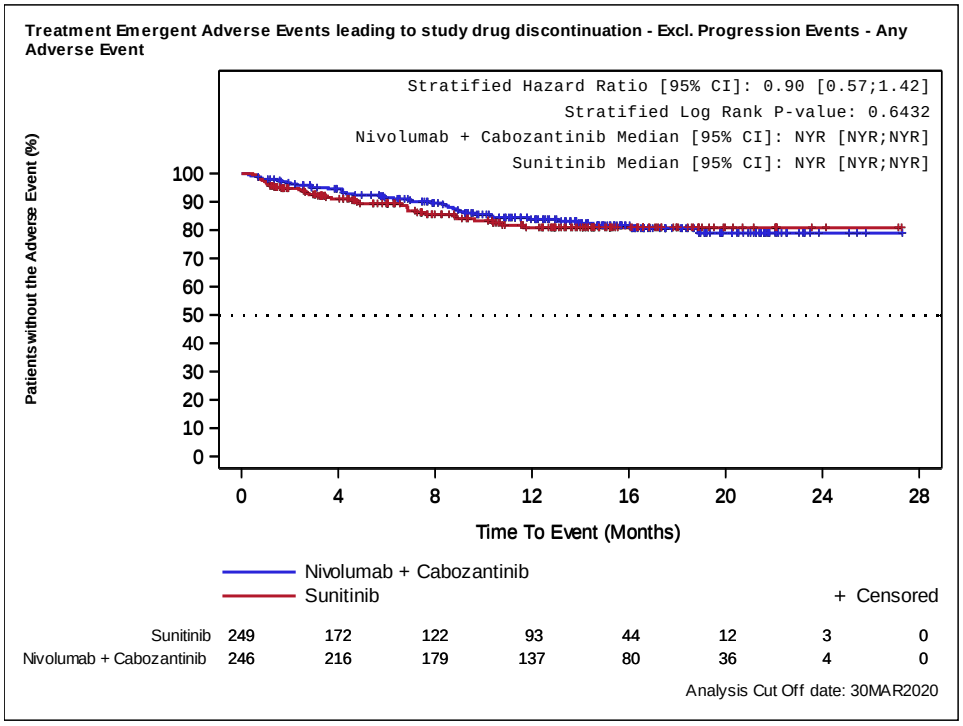


Abbildung 285: Kaplan-Meier-Plot für UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung der Grunderkrankung mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D2

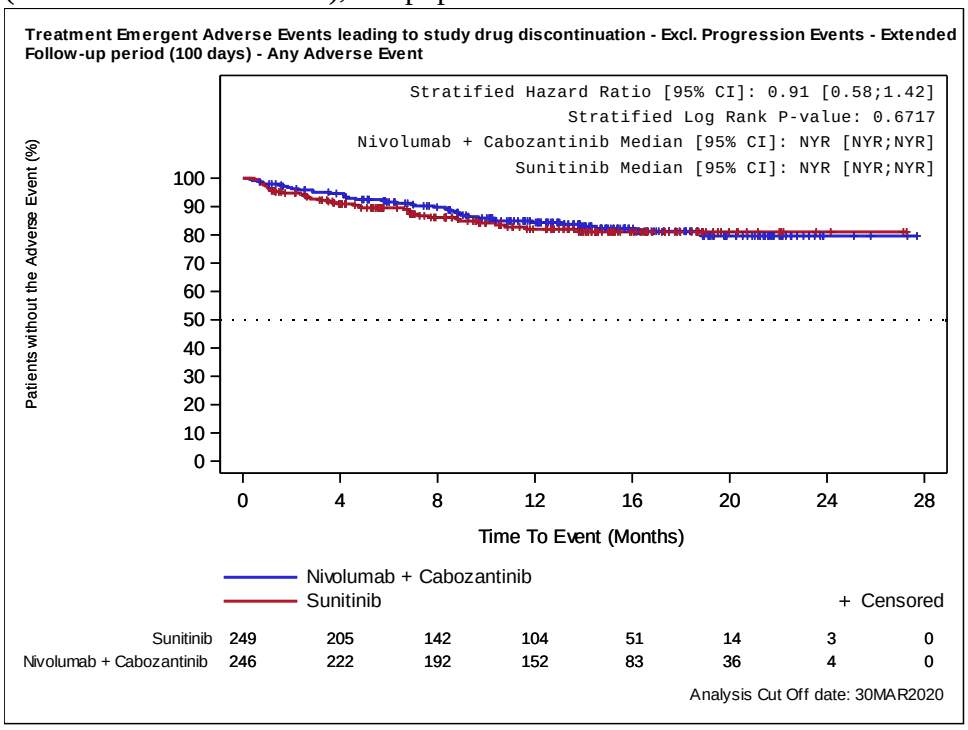


Abbildung 286: Kaplan-Meier-Plot für UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung der Grunderkrankung mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D2

Tabelle 4-169: Ergebnisse für Verträglichkeit (mit Erfassung der Progression der Grunderkrankung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie/ Datenschnitt	Cabozantinib+Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
CheckMate 9ER (CA2099ER)								
Datenschnitt 30.03.2020, Sicherheits-Population								
Mit Erfassung der Progression der Grunderkrankung								
Nachverfolgungsperiode: 30 Tage								
Gesamtpopulation								
Zeit bis zum ersten UE	320	319 (99,7)	0,46 [0,43; 0,49]	320	317 (99,1)	0,38 [0,33; 0,43]	0,0422	0,85 [0,72; 1,00]
Zeit bis zum ersten schwerwiegenden UE (SUE)	320	148 (46,3)	16,46 [14,16; n. e.]	320	127 (39,7)	n. e. [16,85; n. e.]	0,5569	0,93 [0,73; 1,18]
Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	320	241 (75,3)	4,11 [2,89; 5,55]	320	226 (70,6)	2,76 [2,14; 4,07]	0,2264	0,89 [0,74; 1,07]
Zeit bis zu UE, die zum Therapieabbruch führten	320	63 (19,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	320	54 (16,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,8837	0,97 [0,67; 1,41]
Subpopulation D1								
Zeit bis zum ersten UE	74	74 (100,0)	0,46 [0,26; 0,49]	71	71 (100,0)	0,39 [0,33; 0,49]	0,8761	0,98 [0,70; 1,37]
Zeit bis zum ersten schwerwiegenden UE (SUE)	74	33 (44,6)	17,18 [14,16; n. e.]	71	20 (28,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,1433	1,52 [0,87; 2,65]
Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	74	56 (75,7)	3,24 [2,40; 8,08]	71	49 (69,0)	3,68 [2,07; 5,68]	0,9114	0,98 [0,66; 1,44]
Zeit bis zu UE, die zum Therapieabbruch führten	74	18 (24,3)	n. e. [21,95; n. e.]	71	12 (16,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,4222	1,35 [0,65; 2,81]
Subpopulation D2								
Zeit bis zum ersten UE	246	245 (99,6)	0,46 [0,46; 0,49]	249	246 (98,8)	0,36 [0,33; 0,43]	0,0254	0,81 [0,68; 0,98]
Zeit bis zum ersten schwerwiegenden UE (SUE)	246	115 (46,7)	16,26 [12,22; n. e.]	249	107 (43,0)	n. e. [8,67; n. e.]	0,1664	0,83 [0,63; 1,08]
Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	246	185 (75,2)	4,37 [2,79; 5,78]	249	177 (71,1)	2,73 [2,10; 4,17]	0,1882	0,87 [0,70; 1,07]

Studie/ Datenschnitt	Cabozantinib+Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
Zeit bis zu UE, die zum Therapieabbruch führten	246	45 (18,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	249	42 (16,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,5172	0,87 [0,57; 1,33]
Nachverfolgungsperiode: 100 Tage								
Gesamtpopulation								
Zeit bis zum ersten UE	320	319 (99,7)	0,46 [0,43; 0,49]	320	317 (99,1)	0,39 [0,33; 0,43]	0,0554	0,86 [0,73; 1,01]
Zeit bis zum ersten schwerwiegenden UE (SUE)	320	160 (50,0)	16,03 [12,52; 21,22]	320	144 (45,0)	n. e. [10.94; n. e.]	0,4537	0,92 [0,73; 1,15]
Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	320	243 (75,9)	4,11 [2,86; 5,55]	320	238 (74,4)	2,76 [2,14; 4,07]	0,1635	0,88 [0,73; 1,05]
Zeit bis zu UE, die zum Therapieabbruch führten	320	64 (20,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	320	56 (17,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,9729	1,01 [0,70; 1,44]
Subpopulation D1								
Zeit bis zum ersten UE	74	74 (100,0)	0,46 [0,26; 0,49]	71	71 (100,0)	0,39 [0,33; 0,49]	0,8761	0,98 [0,70; 1,37]
Zeit bis zum ersten schwerwiegenden UE (SUE)	74	35 (47,3)	17,18 [12,65; n. e.]	71	20 (28,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0692	1,66 [0,96; 2,90]
Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	74	57 (77,0)	3,24 [2,40; 8,08]	71	49 (69,0)	3,68 [2,07; 5,78]	0,8981	1,03 [0,70; 1,51]
Zeit bis zu UE, die zum Therapieabbruch führten	74	18 (24,3)	n. e. [21,95; n. e.]	71	12 (16,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,3695	1,40 [0,67; 2,91]
Subpopulation D2								
Zeit bis zum ersten UE	246	245 (99,6)	0,46 [0,46; 0,49]	249	246 (98,8)	0,36 [0,33; 0,43]	0,0355	0,82 [0,69; 0,99]
Zeit bis zum ersten schwerwiegenden UE (SUE)	246	125 (50,8)	14,98 [11,70; 22,34]	249	124 (49,8)	11,20 [7,16; n. e.]	0,0906	0,80 [0,63; 1,04]
Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	246	186 (75,6)	4,37 [2,79; 5,59]	249	189 (75,9)	2,76 [2,10; 4,17]	0,0992	0,84 [0,68; 1,03]
Zeit bis zu UE, die zum Therapieabbruch führten	246	46 (18,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	249	44 (17,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,6304	0,90 [0,59; 1,37]

Studie/ Datenschnitt	Cabozantinib+Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]

[1]: Median und 95 % KI wurden mittels eines unstratifizierten Produkt-Limit-Schätzer-Überlebensmodell geschätzt.

[2]: Der P-Wert basiert auf einem stratifizierten Log-Rank-Test nach IMDC-Prognose-Risiko-Score (0, 1 – 2, 3 –6), PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt) und Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für die Gesamtpopulation) bzw. nach PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt) und Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für Subpopulation D1) bzw. nach IMDC-Prognose-Risiko-Score (1 – 2, 3 –6), PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt) und Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für Subpopulation D2).

[3]: Die Hazard Ratio basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate), stratifiziert nach dem prognostischen IMDC-Risiko-Score (0, 1 – 2, 3 – 6), der PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 % versus < 1 %, unbestimmt) und der Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt), wie im IRT eingegeben (für die Gesamtpopulation) bzw. nach PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt) und Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für Subpopulation D1) bzw. nach IMDC-Prognose-Risiko-Score (1 – 2, 3 –6), PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt) und Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für Subpopulation D2) und war relativ zur Sunitinib-Gruppe mit < 1 zugunsten der Cabozantinib + Nivolumab-Gruppe.

Abkürzungen: CTCAE: Common terminology criteria for adverse events; IMDC: International Metastatic RCC Database Consortium; IRT: Interactive Response Technology; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl, n.e.: nicht erreicht; PD-L1: Programmed death-ligand 1; RCC: Nierenzellkarzinom; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis.

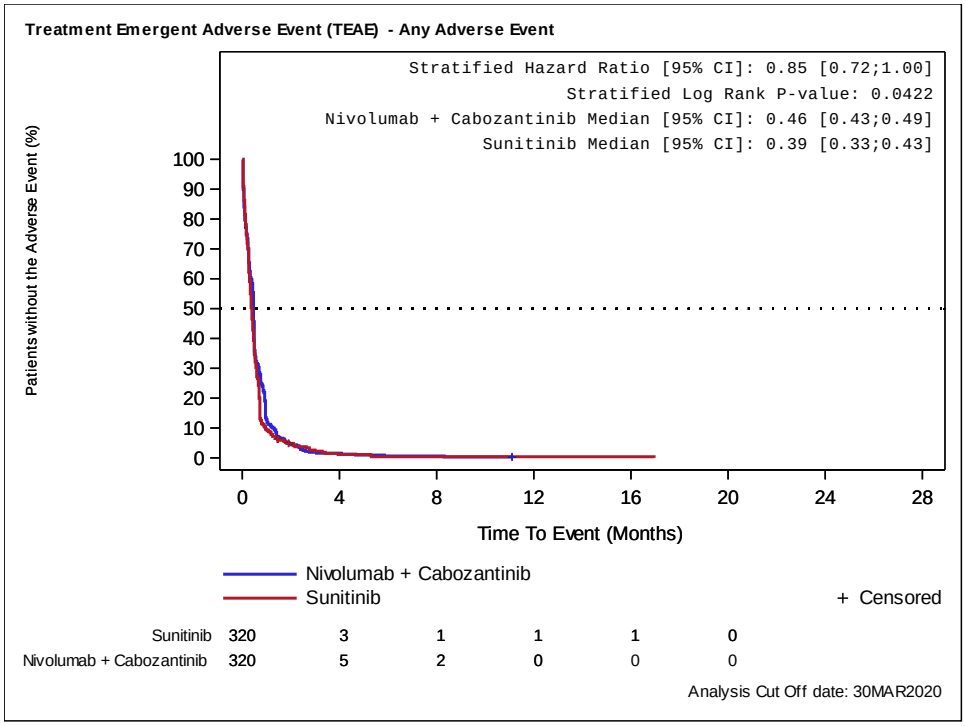


Abbildung 287: Kaplan-Meier-Plot für UE mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Gesamtpopulation

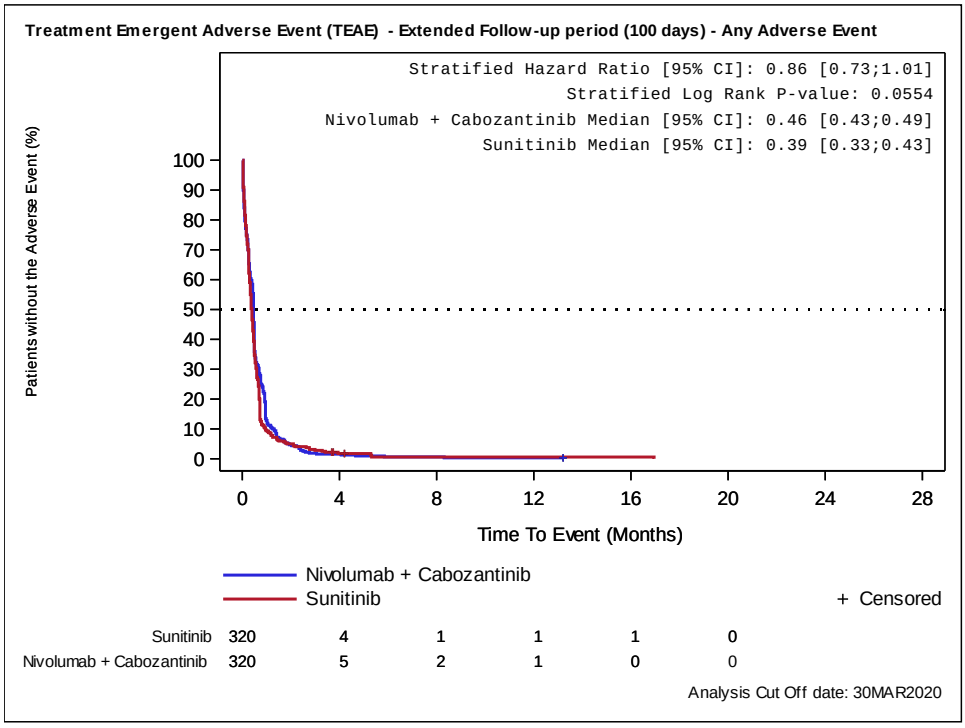


Abbildung 288: Kaplan-Meier-Plot für UE mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Gesamtpopulation

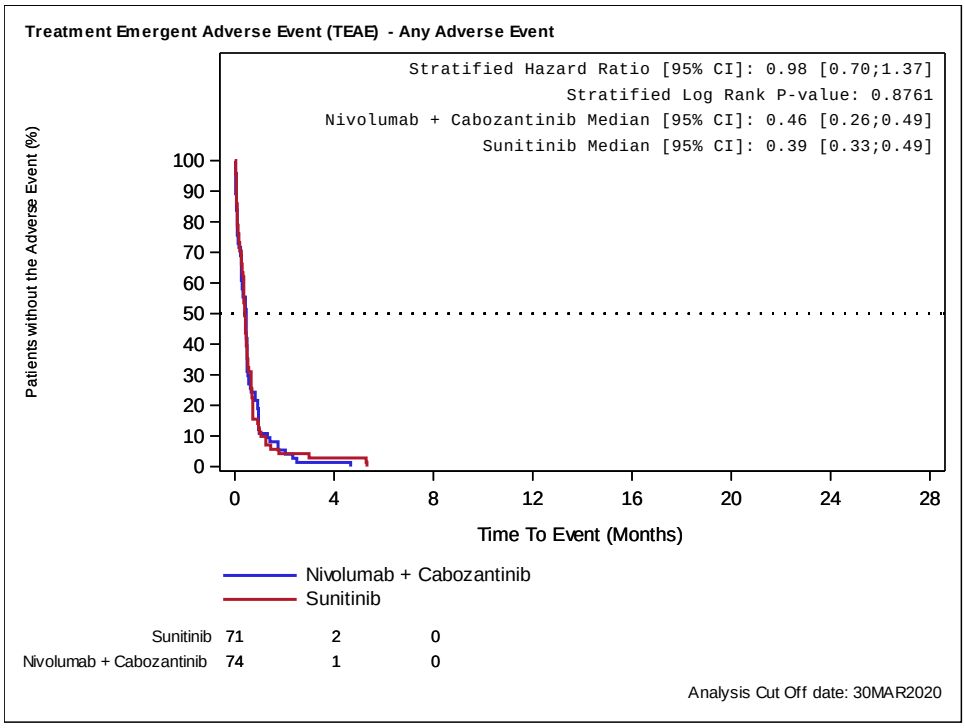


Abbildung 289: Kaplan-Meier-Plot für UE mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D1

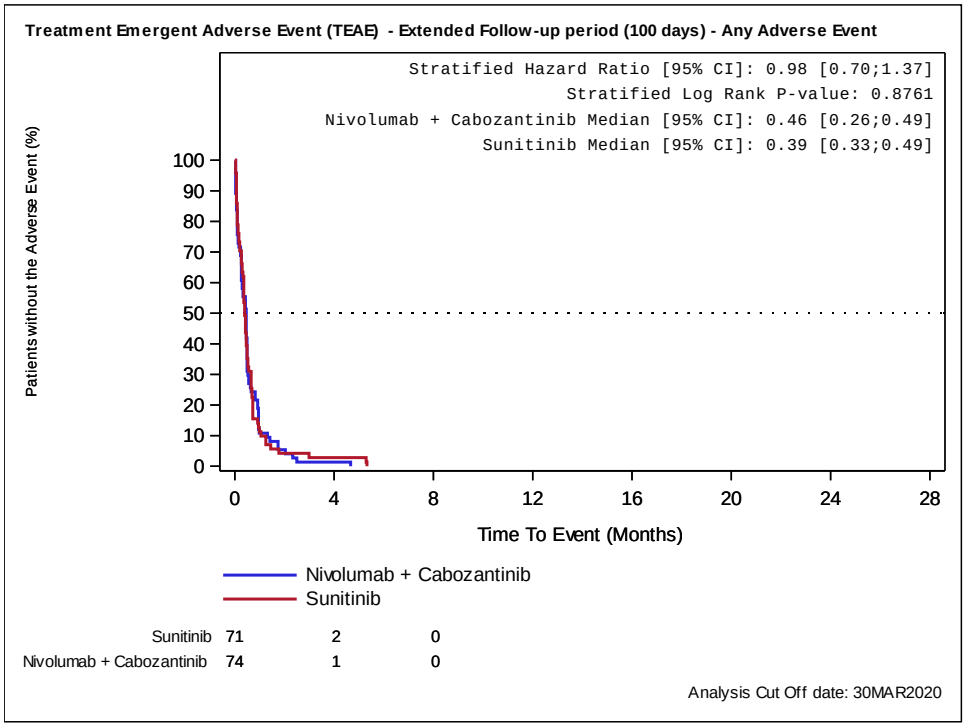


Abbildung 290: Kaplan-Meier-Plot für UE mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D1

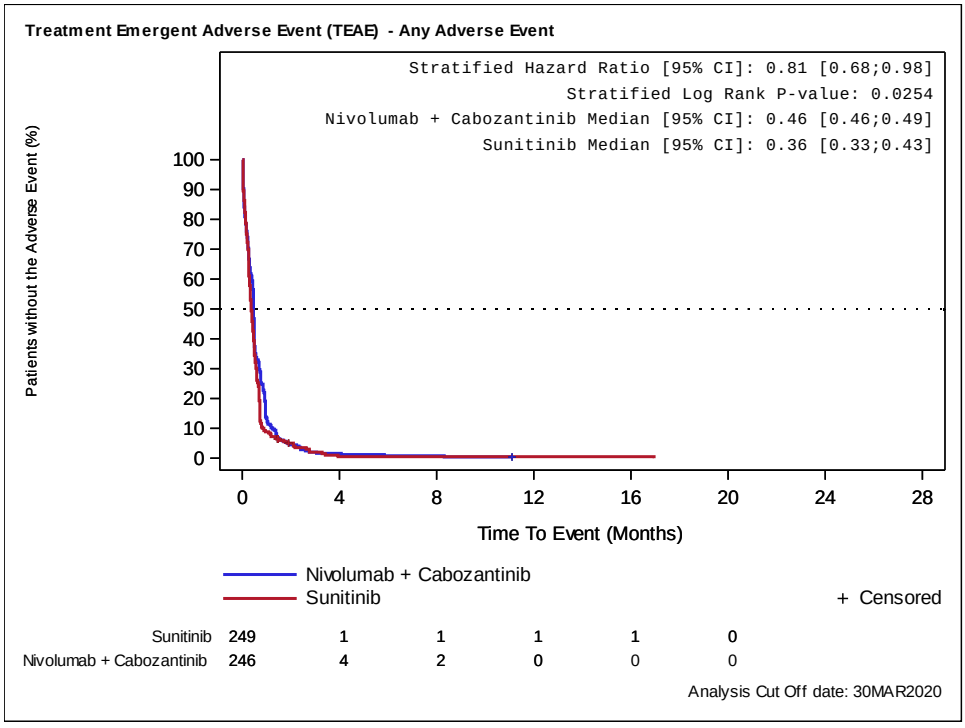


Abbildung 291: Kaplan-Meier-Plot für UE mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D2

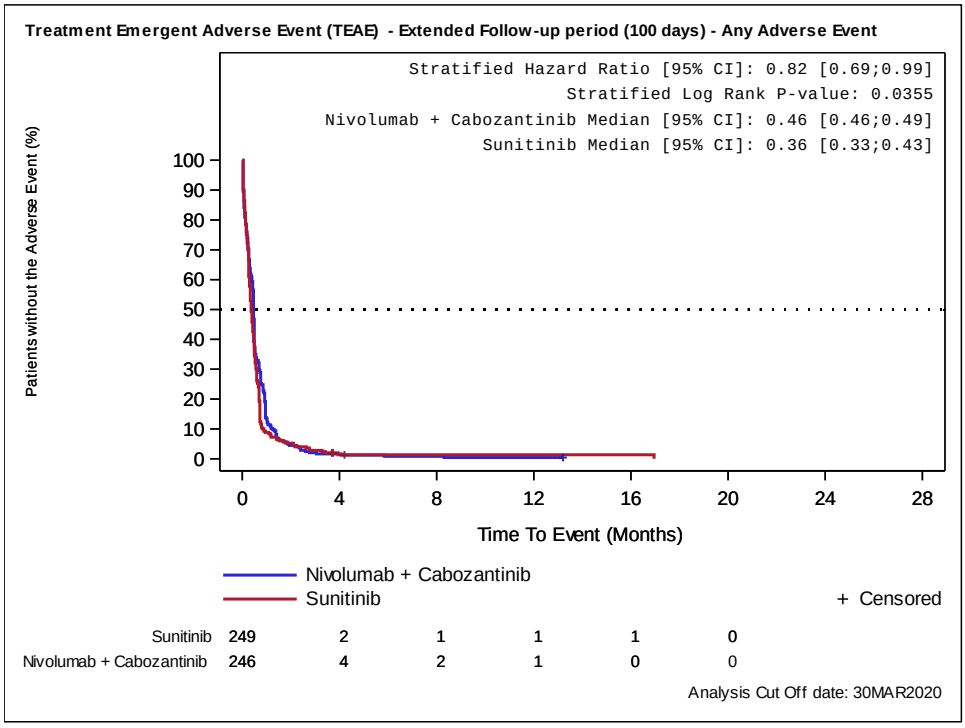


Abbildung 292: Kaplan-Meier-Plot für UE mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D2

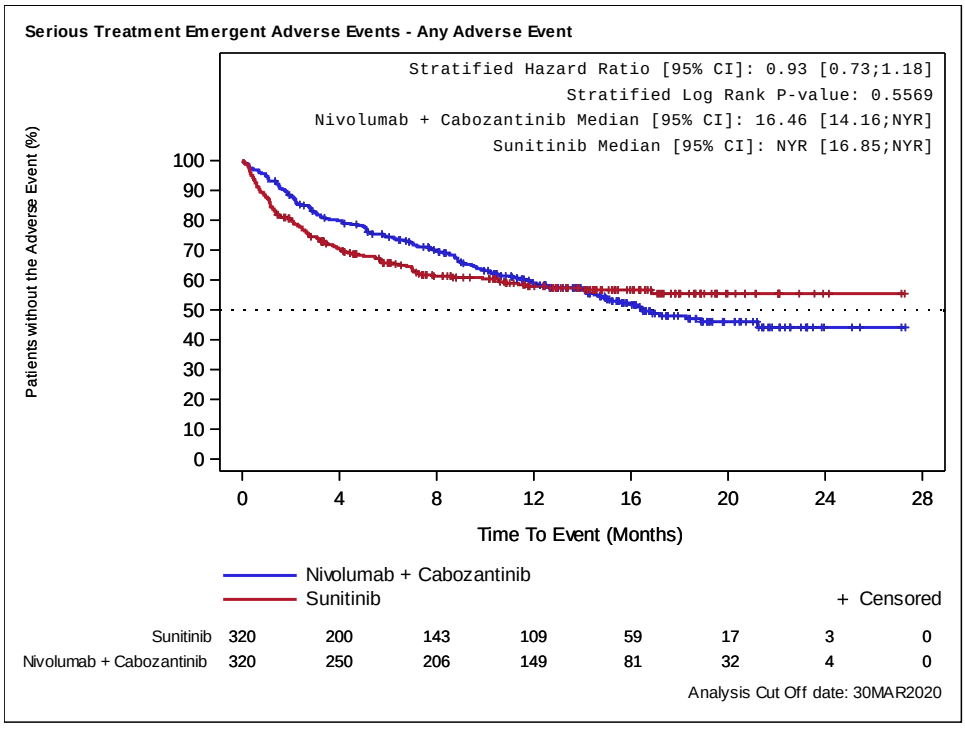


Abbildung 293: Kaplan-Meier-Plot für SUE mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Gesamtpopulation

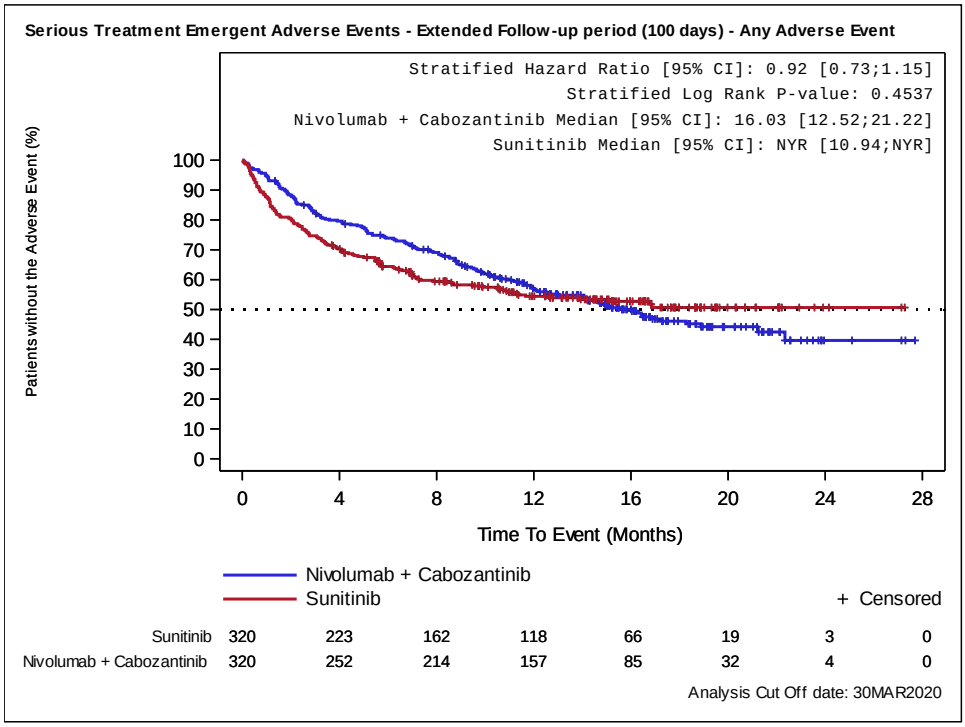


Abbildung 294: Kaplan-Meier-Plot für SUE mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Gesamtpopulation

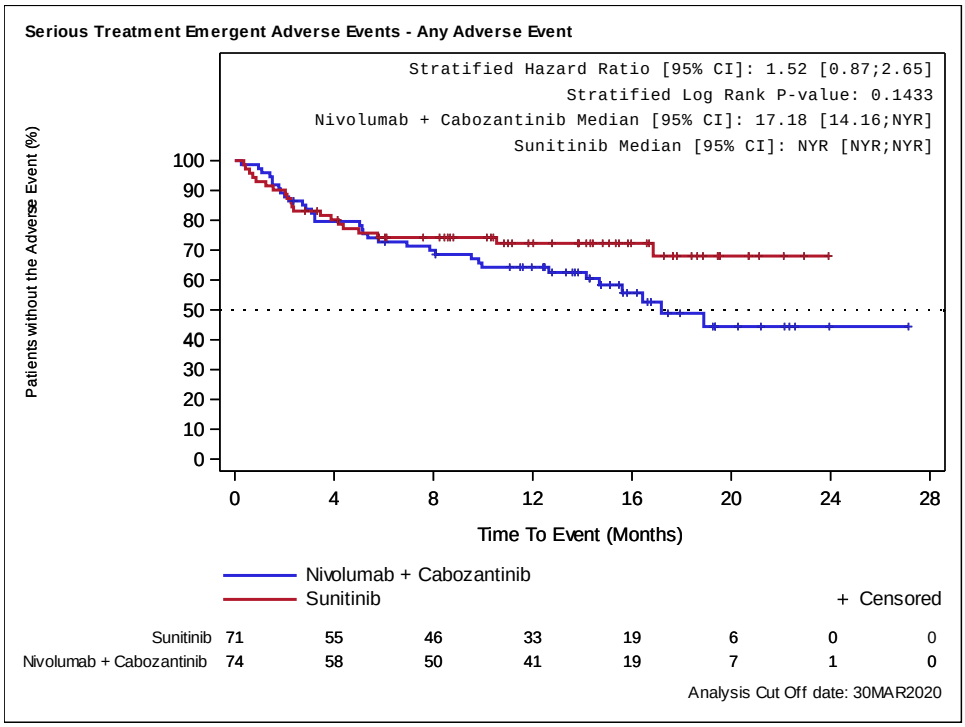


Abbildung 295: Kaplan-Meier-Plot für SUE mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D1

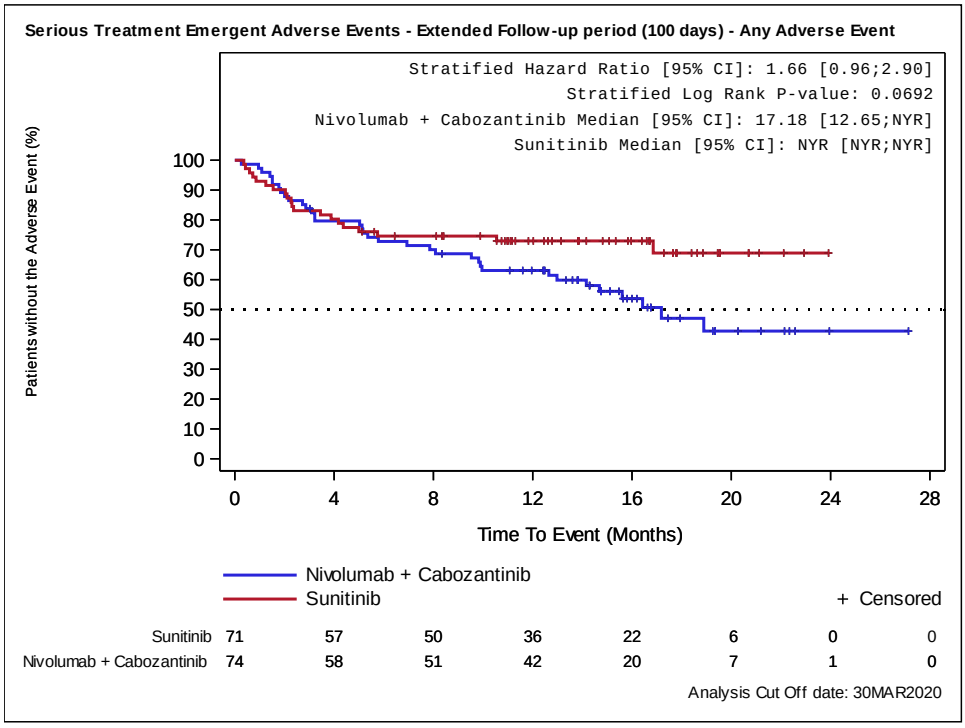


Abbildung 296: Kaplan-Meier-Plot für SUE mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D1

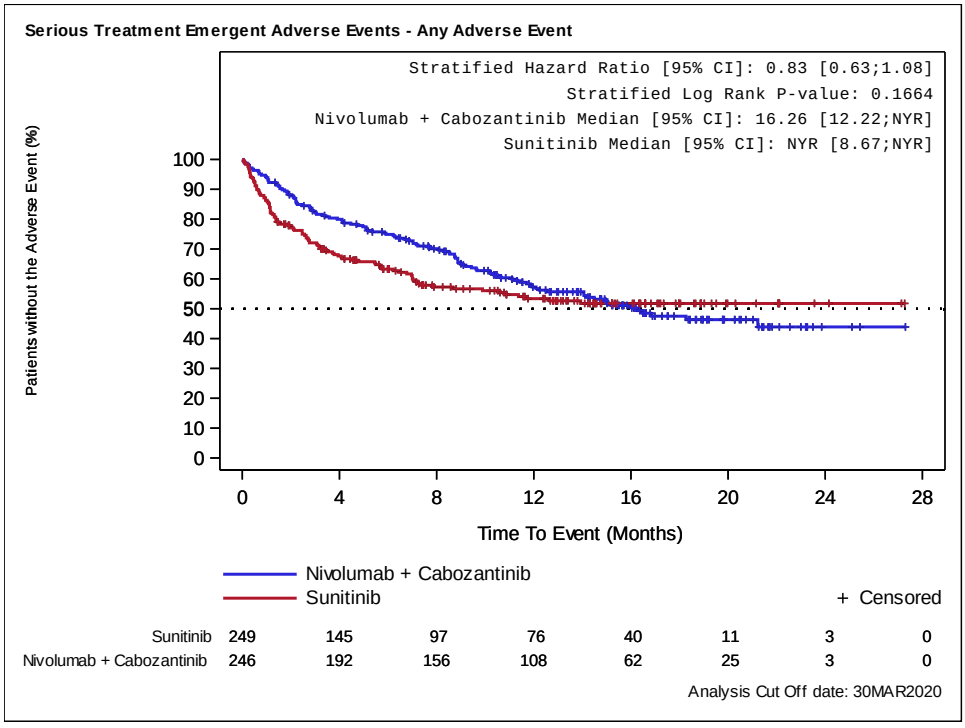


Abbildung 297: Kaplan-Meier-Plot für SUE mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D2

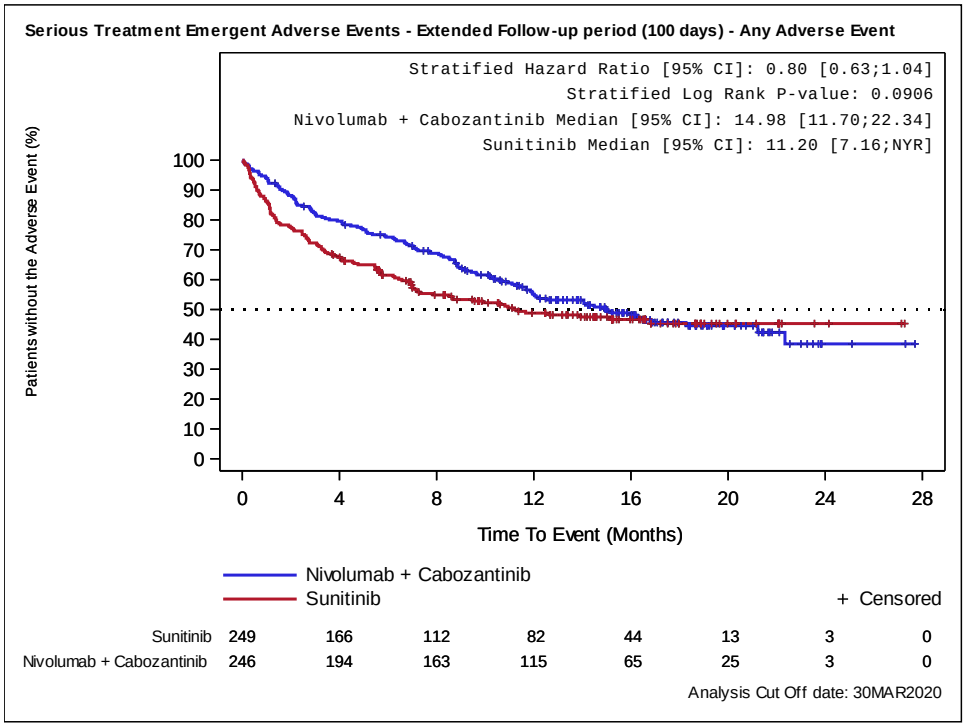


Abbildung 298: Kaplan-Meier-Plot für SUE mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D2

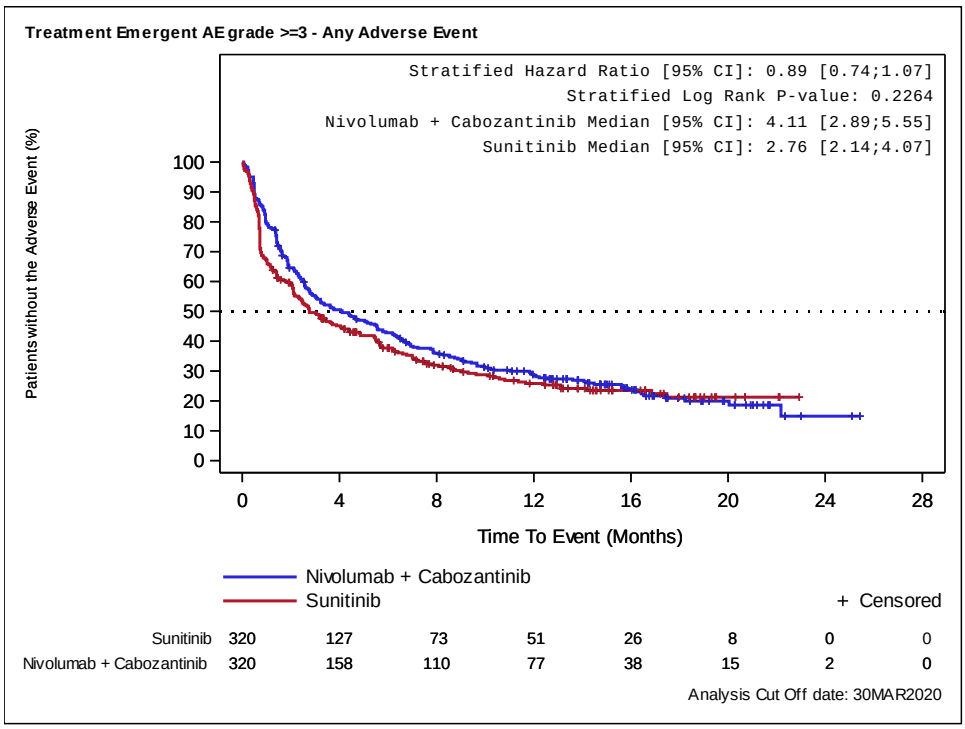


Abbildung 299: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Gesamtpopulation

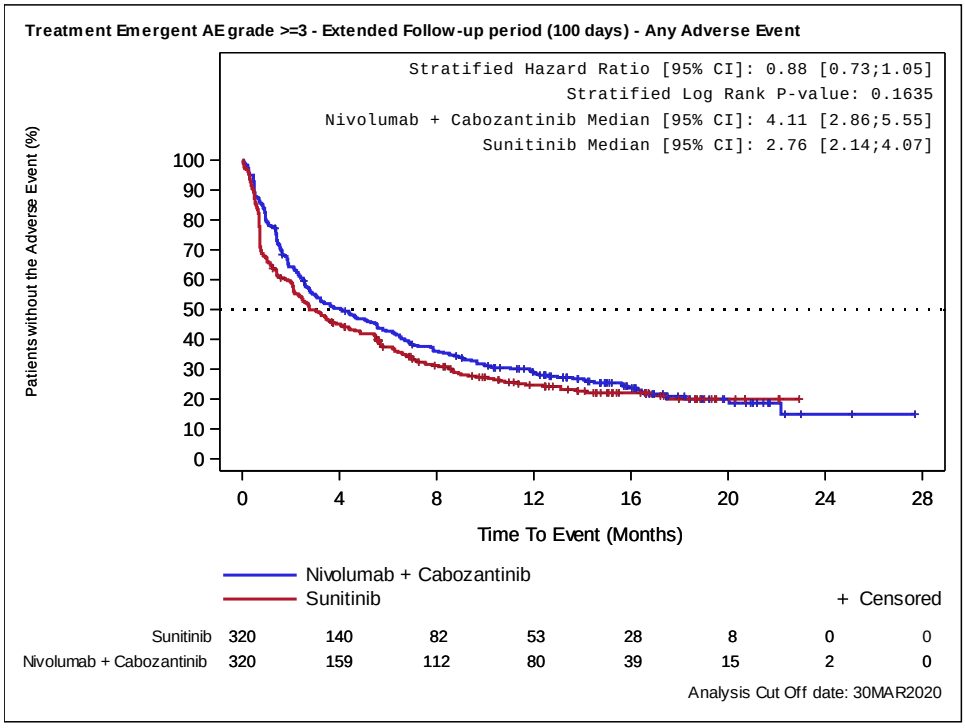


Abbildung 300: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Gesamtpopulation

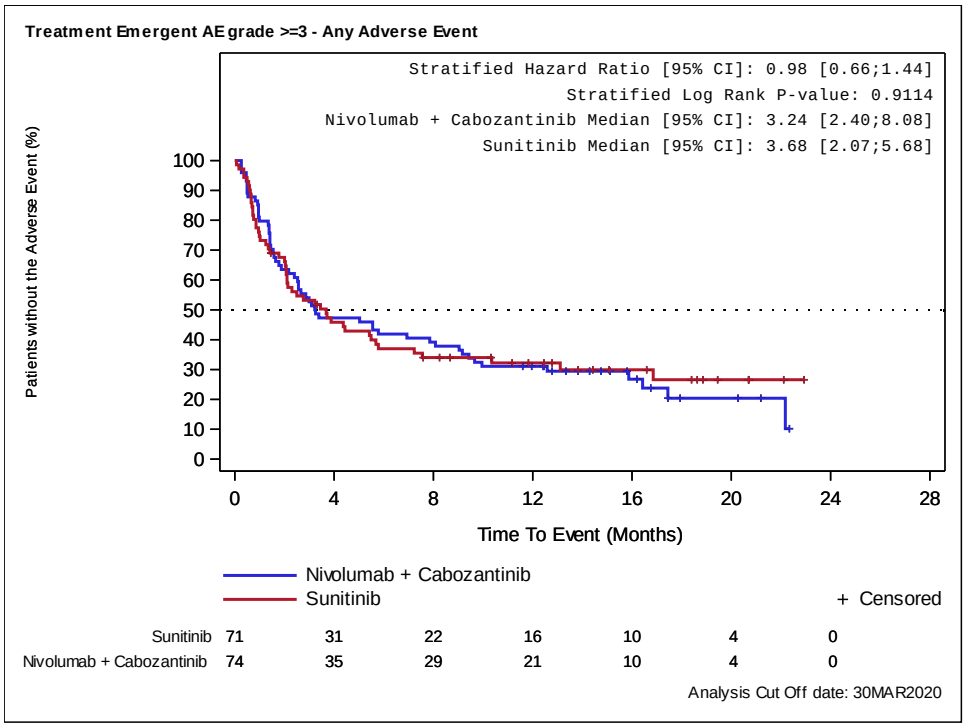


Abbildung 301: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 10.09.2020), Subpopulation D1

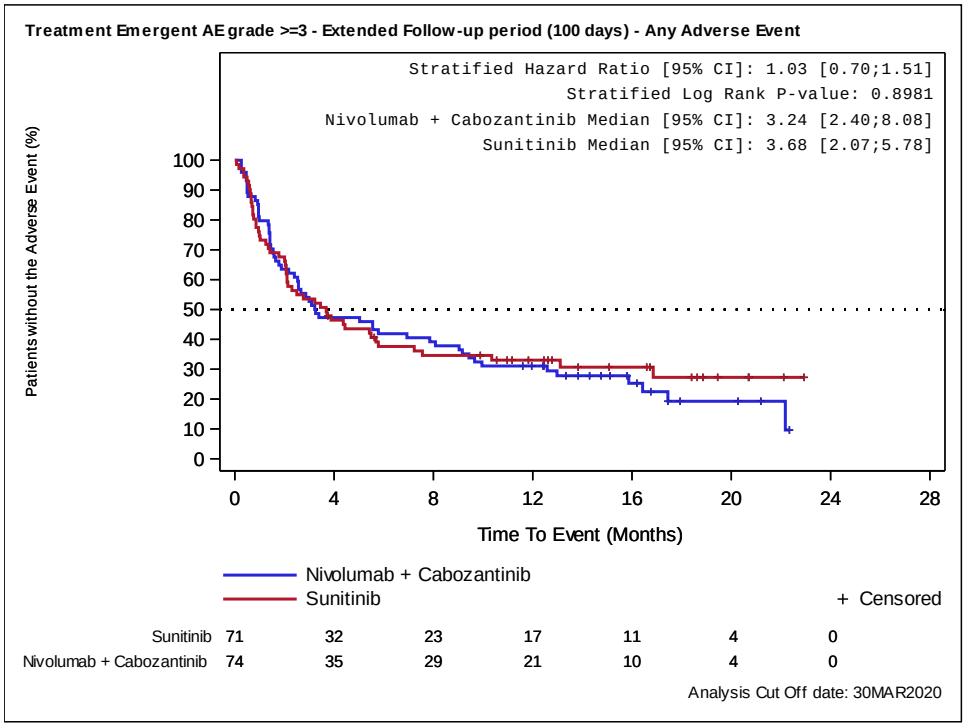


Abbildung 302: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D1

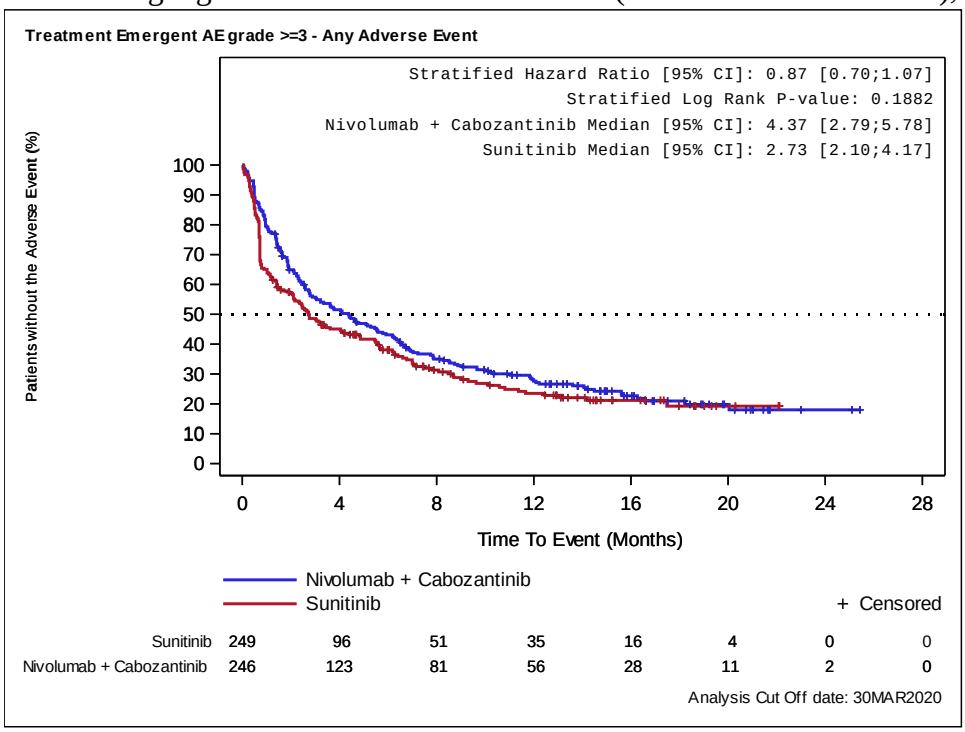


Abbildung 303: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D2

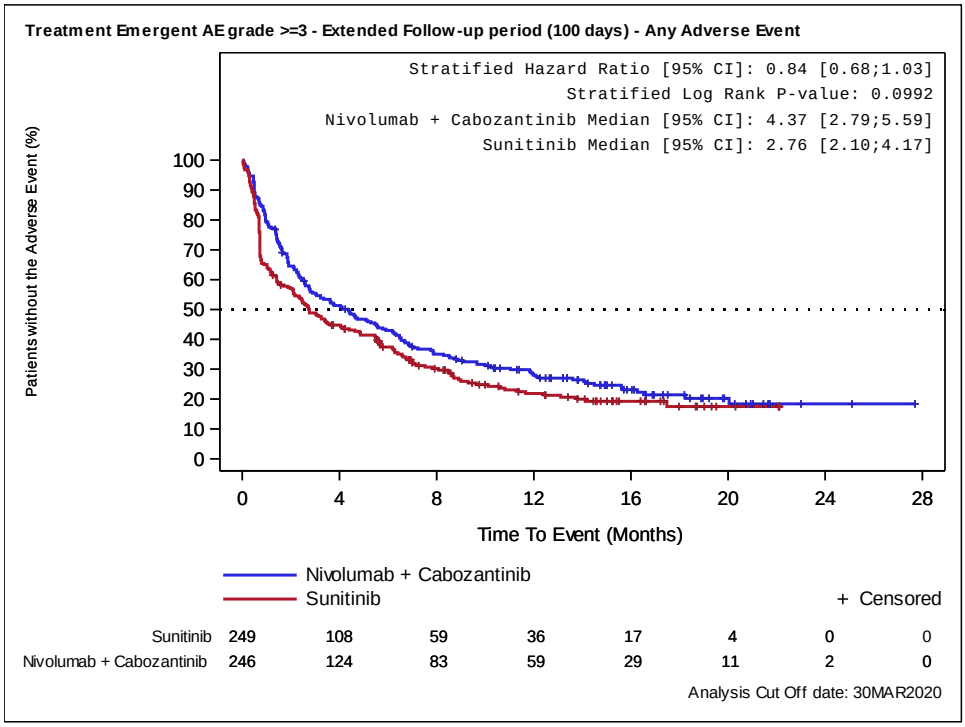


Abbildung 304: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D2

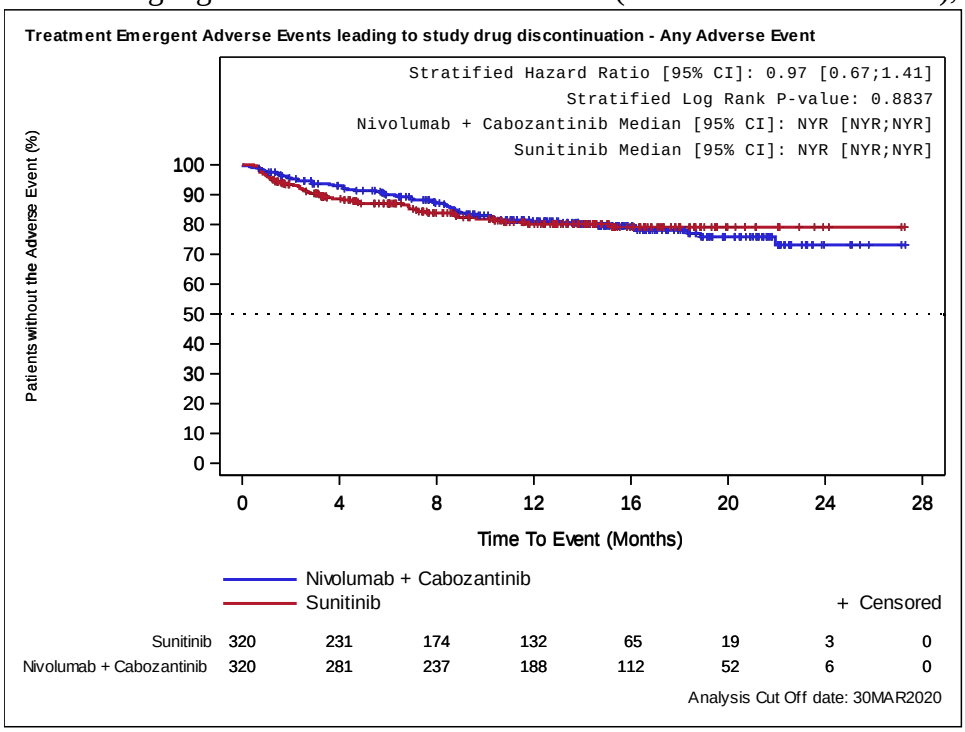


Abbildung 305: Kaplan-Meier-Plot für UE, die zum Therapieabbruch führen, mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Gesamtpopulation

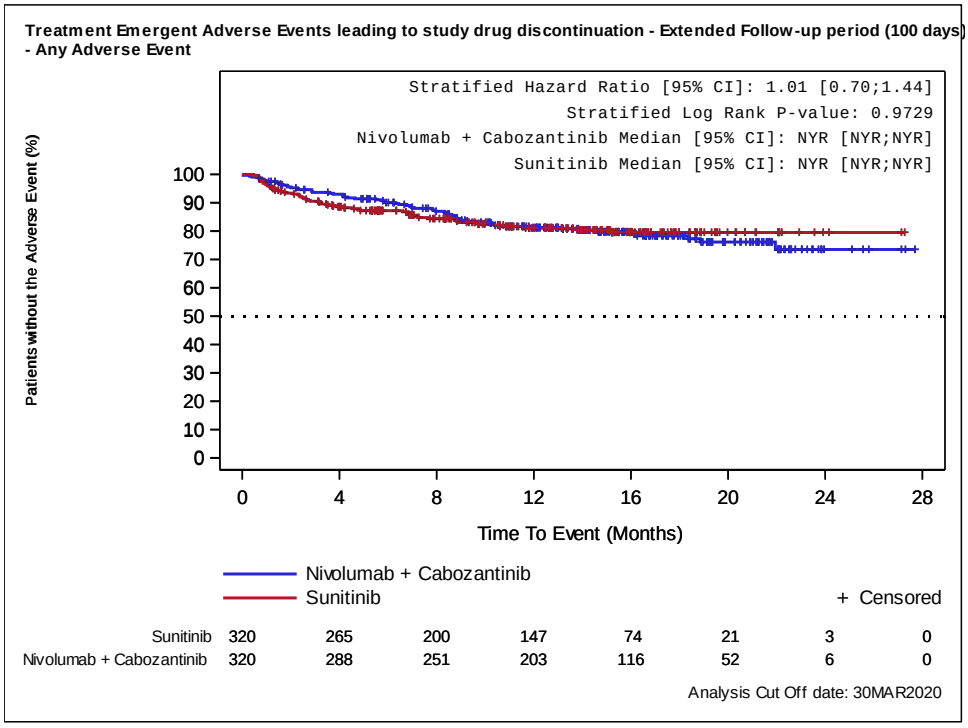


Abbildung 306: Kaplan-Meier-Plot für UE, die zum Therapieabbruch führen, mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Gesamtpopulation

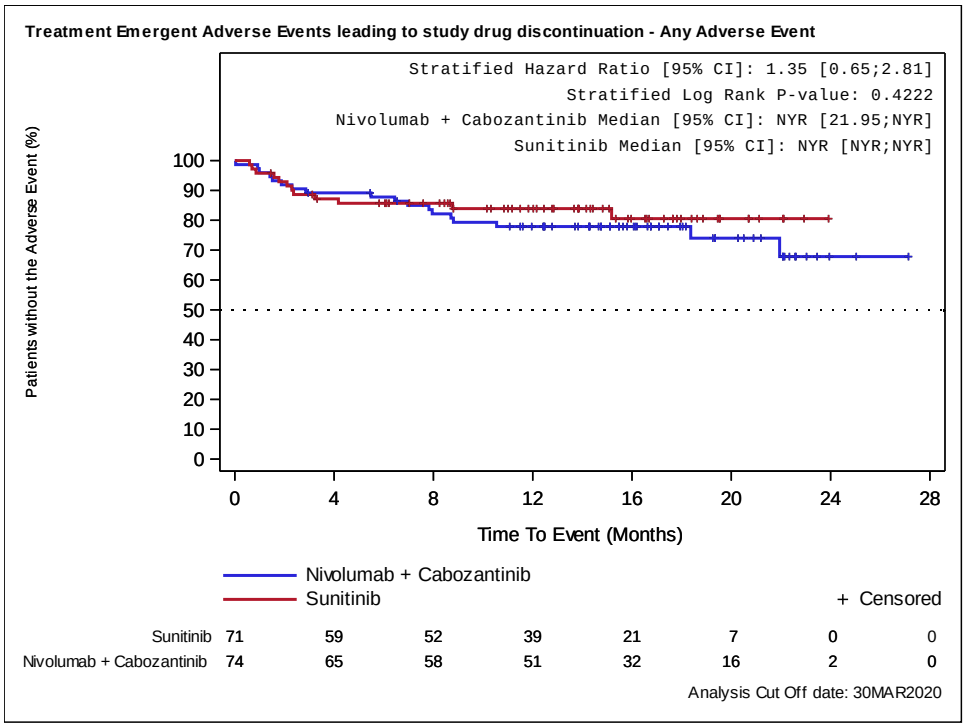


Abbildung 307: Kaplan-Meier-Plot für UE, die zum Therapieabbruch führen, mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D1

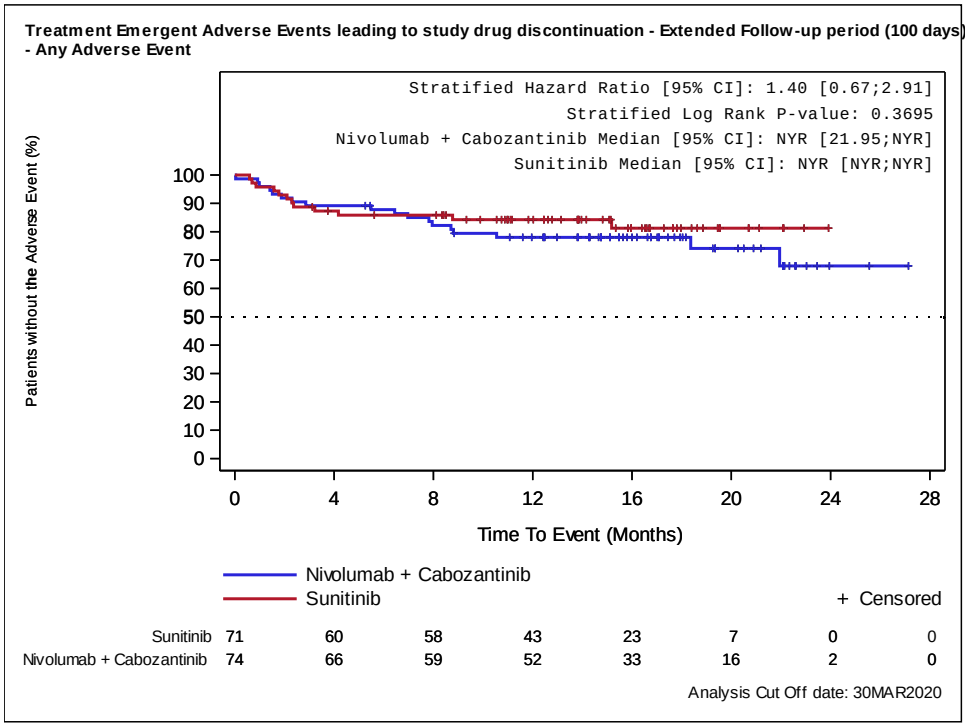


Abbildung 308: Kaplan-Meier-Plot für UE, die zum Therapieabbruch führen, mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D1

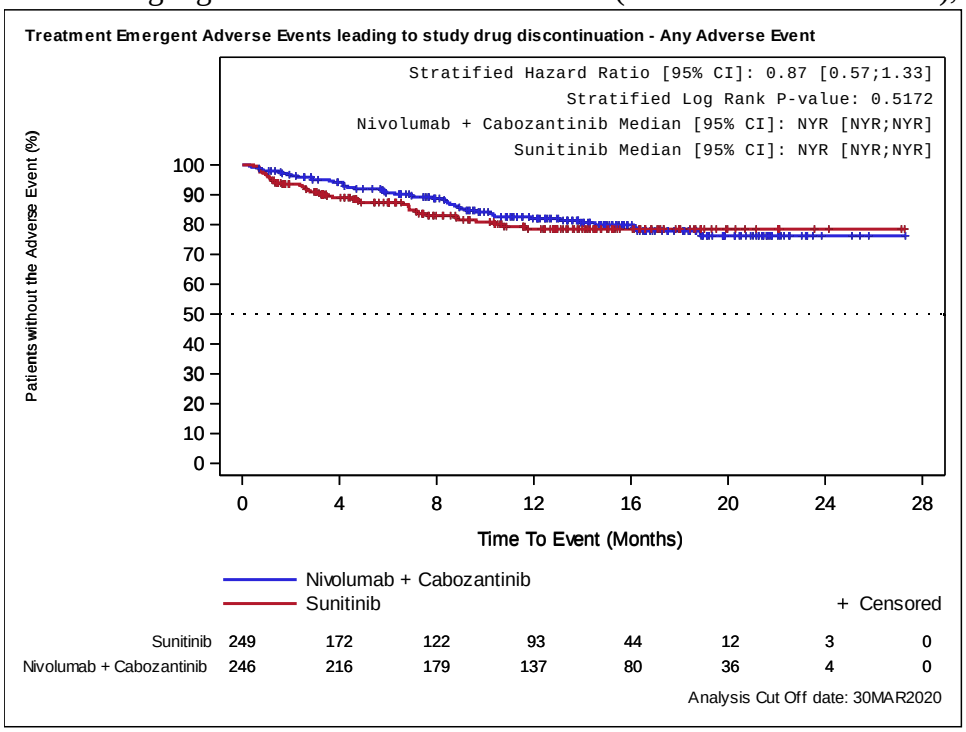


Abbildung 309: Kaplan-Meier-Plot für UE, die zum Therapieabbruch führen, mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D2

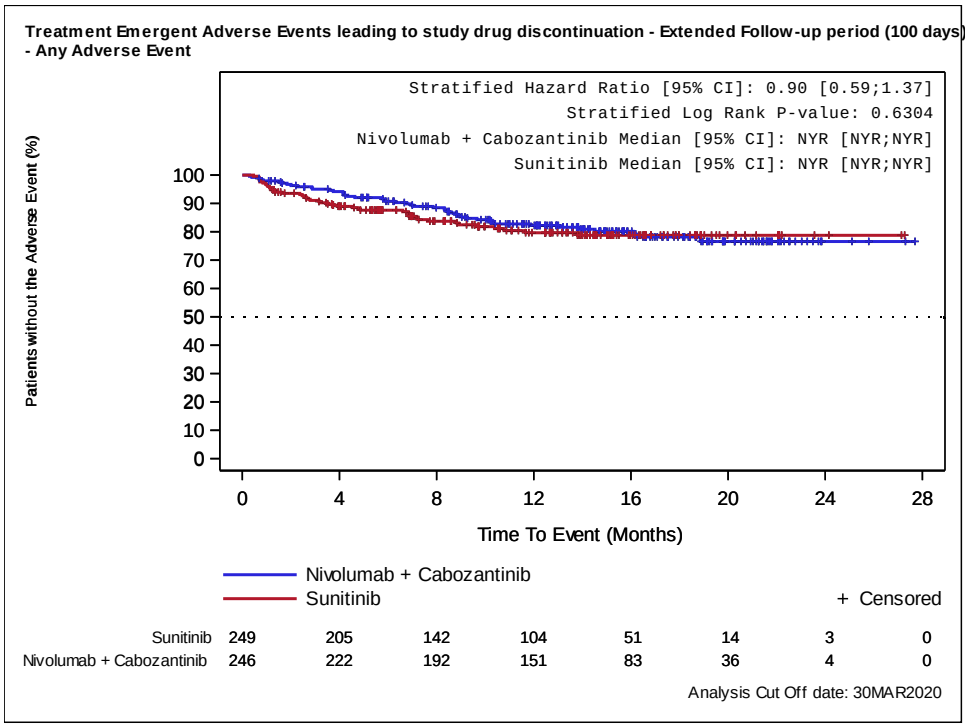


Abbildung 310: Kaplan-Meier-Plot für UE, die zum Therapieabbruch führen, mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D2

Tabelle 4-170: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Endokrine Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie/ Datenschnitt	Cabozantinib+Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
CheckMate 9ER (CA2099ER)								
Datenschnitt 30.03.2020, Sicherheits-Population								
Nachverfolgungsperiode: 30 Tage								
Gesamtpopulation								
Alle UE	320	142 (44,4)	17,31 [11,73; n.e.]	320	113 (35,3)	17,97 [11,70; n.e.]	0,3731	1,12 [0,87; 1,44]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	320	8 (2,5)	n.e. [n.e.; n.e.]	320	1 (0,3)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,0633	5,78 [0,72; 46,78]
Schwerwiegende UE	320	8 (2,5)	n.e. [n.e.; n.e.]	320	0 (0,0)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,0128	>99,99 [<0,01; n.b.]
Subpopulation D1								
Alle UE	74	34 (45,9)	17,31 [8,57; n.e.]	71	26 (36,6)	17,97 [12,45; n.e.]	0,4748	1,21 [0,72; 2,02]

Studie/ Datenschnitt	Cabozantinib+Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	74	1 (1,4)	n.e. [n.e.; n.e.]	71	0 (0,0)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,3320	>99,99 [<0,01; n.b.]
Schwerwiegende UE	74	0 (0,0)	n.e. [n.e.; n.e.]	71	0 (0,0)	n.e. [n.e.; n.e.]	-	n.b. [n.b.; n.b.]
Subpopulation D2								
Alle UE	246	108 (43,9)	16,82 [8,31; n.e.]	249	87 (34,9)	15,18 [11,07; n.e.]	0,5336	1,09 [0,82; 1,45]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	246	7 (2.8)	n.e. [n.e.; n.e.]	249	1 (0,4)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,1048	4,87 [0,59; 40,11]
Schwerwiegende UE	246	8 (3,3)	n.e. [n.e.; n.e.]	249	0 (0,0)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,0128	>99,99 [<0,01; n.b.]
Nachverfolgungsperiode: 100 Tage								
Gesamtpopulation								
Alle UE	320	143 (44,7)	17,31 [12,06; n.e.]	320	113 (35,3)	n.e. [14,00; n.e.]	0,1601	1,19 [0,93; 1,53]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	320	8 (2,5)	n.e. [n.e.; n.e.]	320	1 (0,3)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,0474	6,34 [0,79; 51,11]
Schwerwiegende UE	320	8 (2,5)	n.e. [n.e.; n.e.]	320	0 (0,0)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,0094	>99,99 [<0,01; n.b.]
Subpopulation D1								
Alle UE	74	34 (45,9)	17,31 [8,57; n.e.]	71	26 (36,6)	17,97 [12,45; n.e.]	0,4021	1,24 [0,74; 2,08]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	74	1 (1,4)	n.e. [n.e.; n.e.]	71	0 (0,0)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,3245	>99,99 [<0,01; n.b.]
Schwerwiegende UE	74	0 (0,0)	n.e. [n.e.; n.e.]	71	0 (0,0)	n.e. [n.e.; n.e.]	-	n.b. [n.b.; n.b.]
Subpopulation D2								
Alle UE	246	109 (44,3)	17,87 [8,38; n.e.]	249	87 (34,9)	n.e. [11,70; n.e.]	0,2532	1,18 [0,89; 1,56]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	246	7 (2,8)	n.e. [n.e.; n.e.]	249	1 (0,4)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,0797	5,39 [0,66; 44,23]
Schwerwiegende UE	246	8 (3,3)	n.e. [n.e.; n.e.]	249	0 (0,0)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,0094	>99,99 [<0,01; n.b.]

[1]: Median und 95 % KI wurden mittels eines unstratifizierten Produkt-Limit-Schätzer-Überlebensmodell geschätzt.

[2]: Der P-Wert basiert auf einem stratifizierten Log-Rank-Test nach IMDC-Prognose-Risiko-Score (0, 1 – 2, 3 –6), PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt) und Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für die Gesamtpopulation) bzw. nach PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt) und Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für Subpopulation D1) bzw. nach IMDC-Prognose-Risiko-Score (1 – 2, 3 –6), PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 %, < 1 % oder

Studie/ Datenschnitt	Cabozantinib+Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
unbestimmt) und Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für Subpopulation D2). [3]: Die Hazard Ratio basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate), stratifiziert nach dem prognostischen IMDC-Risiko-Score (0, 1 – 2, 3 – 6), der PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 % versus < 1 %, unbestimmt) und der Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt), wie im IRT eingegeben (für die Gesamtpopulation) bzw. nach PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt) und Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für Subpopulation D1) bzw. nach IMDC-Prognose-Risiko-Score (1 – 2, 3 –6), PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt) und Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für Subpopulation D2) und war relativ zur Sunitinib-Gruppe mit < 1 zugunsten der Cabozantinib + Nivolumab-Gruppe.								
Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; n.e.: nicht erreicht.; UE: Unerwünschtes Ereignis;								

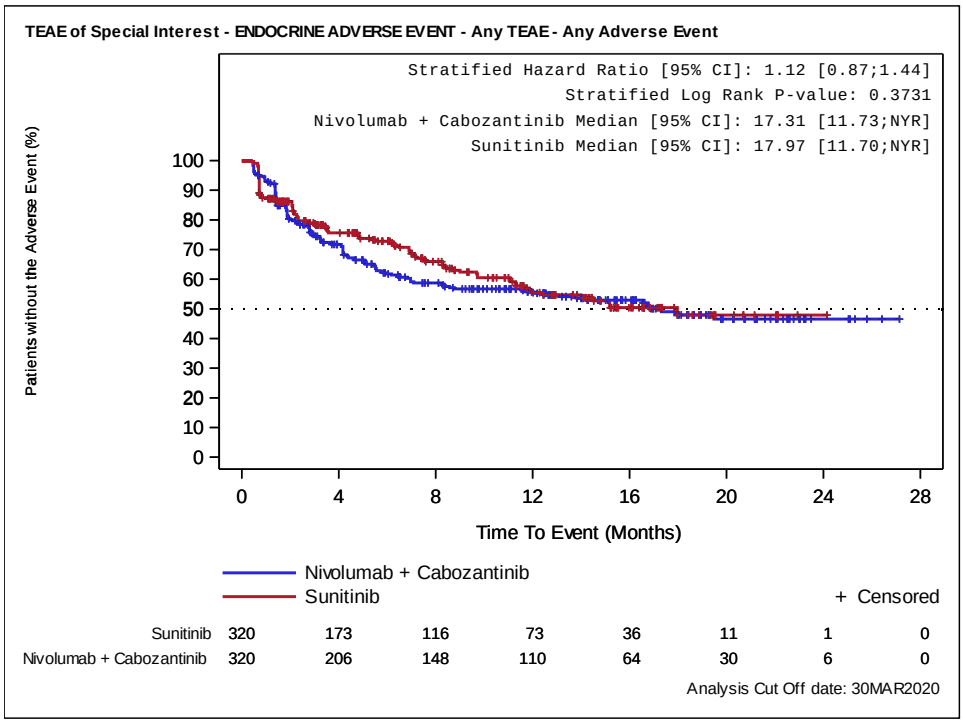


Abbildung 311: Kaplan-Meier-Plot für alle UE von besonderem Interesse (Endokrine Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Gesamtpopulation

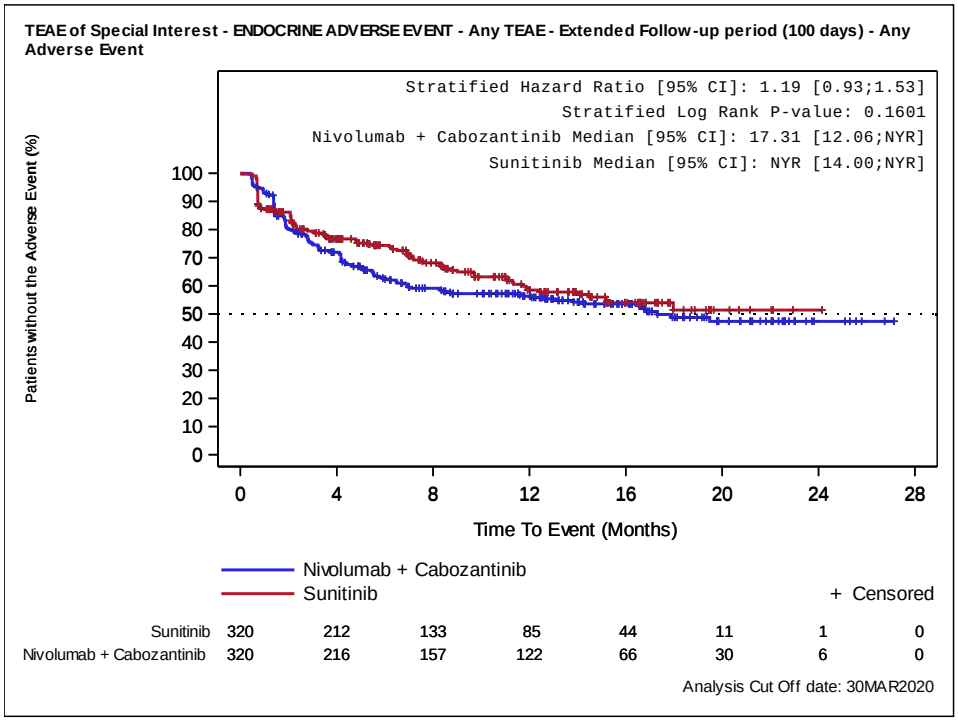


Abbildung 312: Kaplan-Meier-Plot für alle UE von besonderem Interesse (Endokrine Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Gesamtpopulation

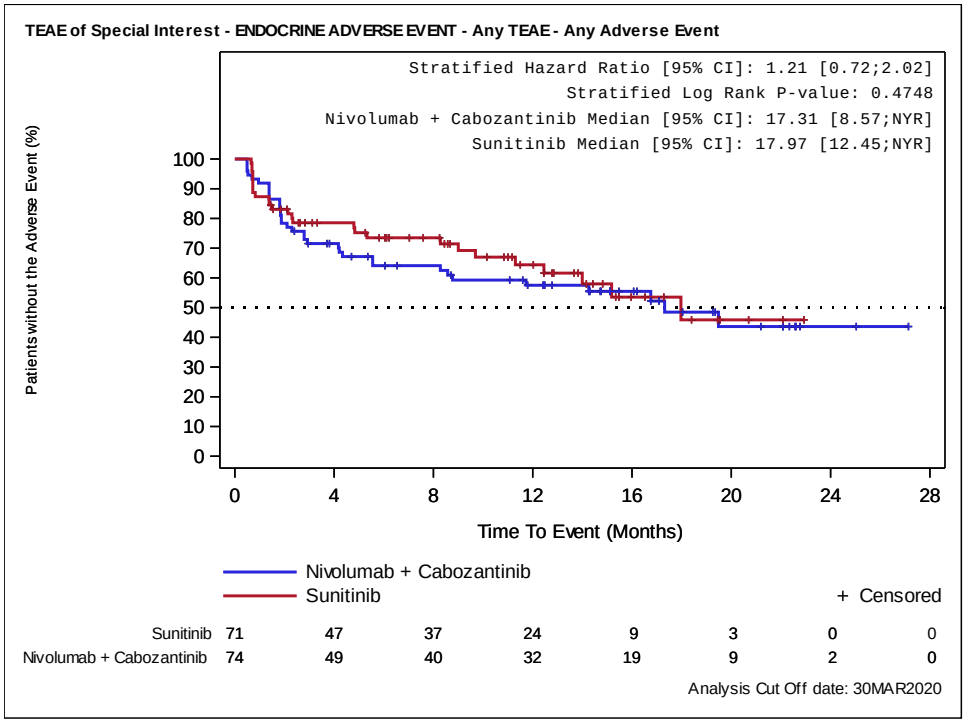


Abbildung 313: Kaplan-Meier-Plot für alle UE von besonderem Interesse (Endokrine Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D1

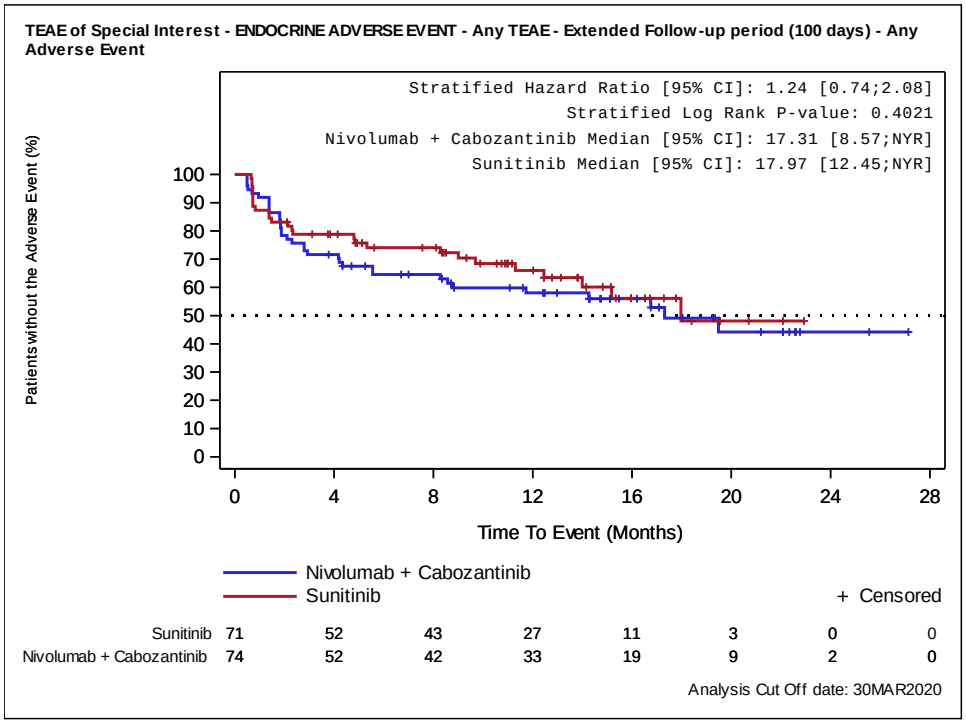


Abbildung 314: Kaplan-Meier-Plot für alle UE von besonderem Interesse (Endokrine Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D1

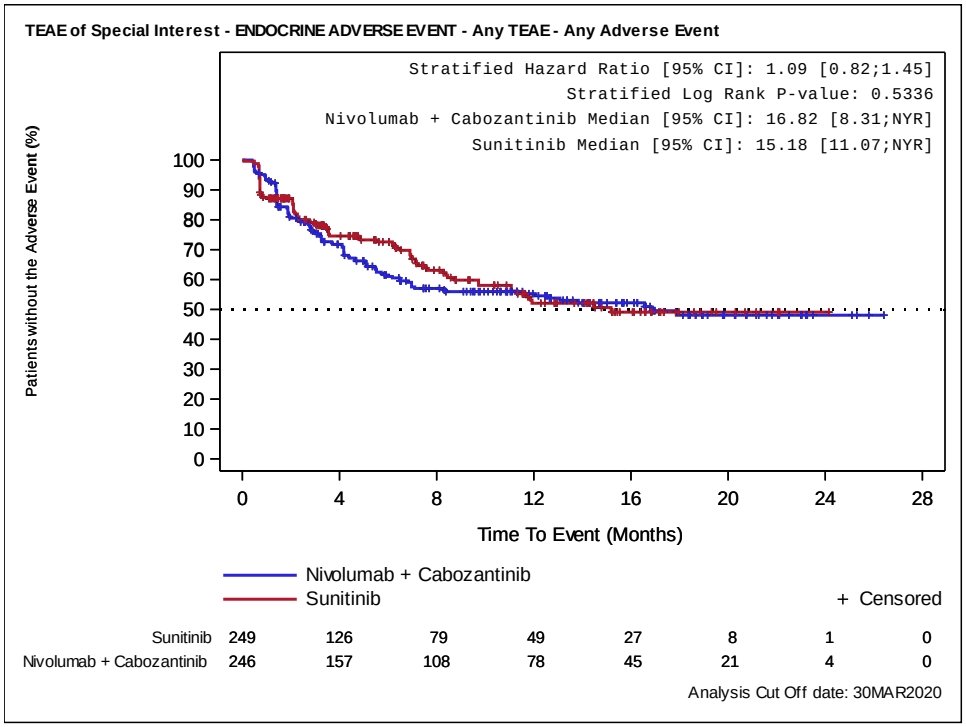


Abbildung 315: Kaplan-Meier-Plot für alle UE von besonderem Interesse (Endokrine Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D2

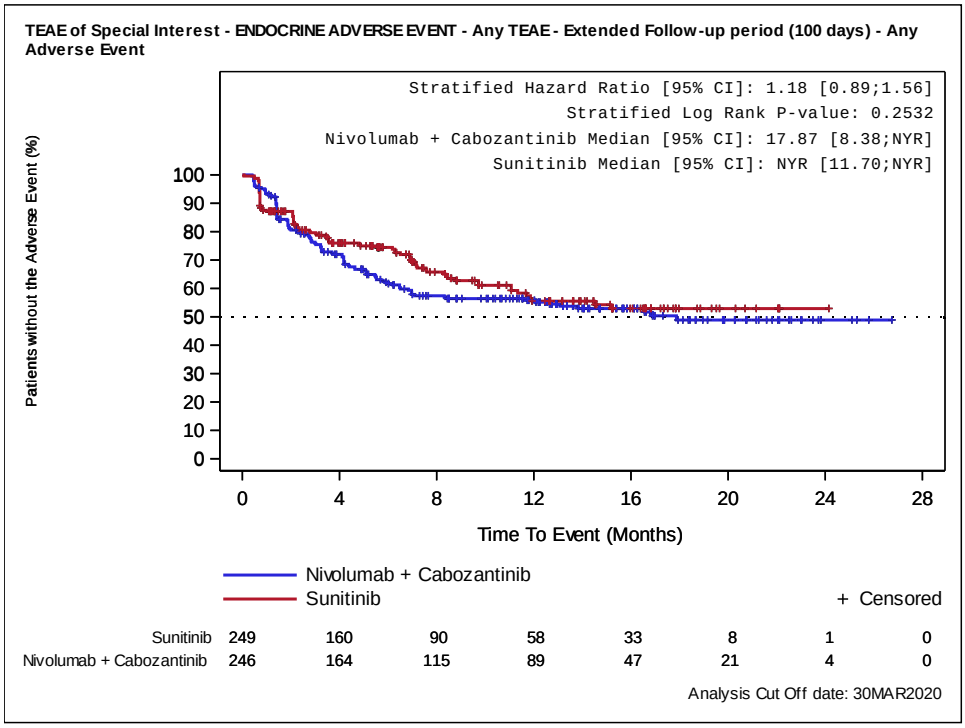


Abbildung 316: Kaplan-Meier-Plot für alle UE von besonderem Interesse (Endokrine Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D2

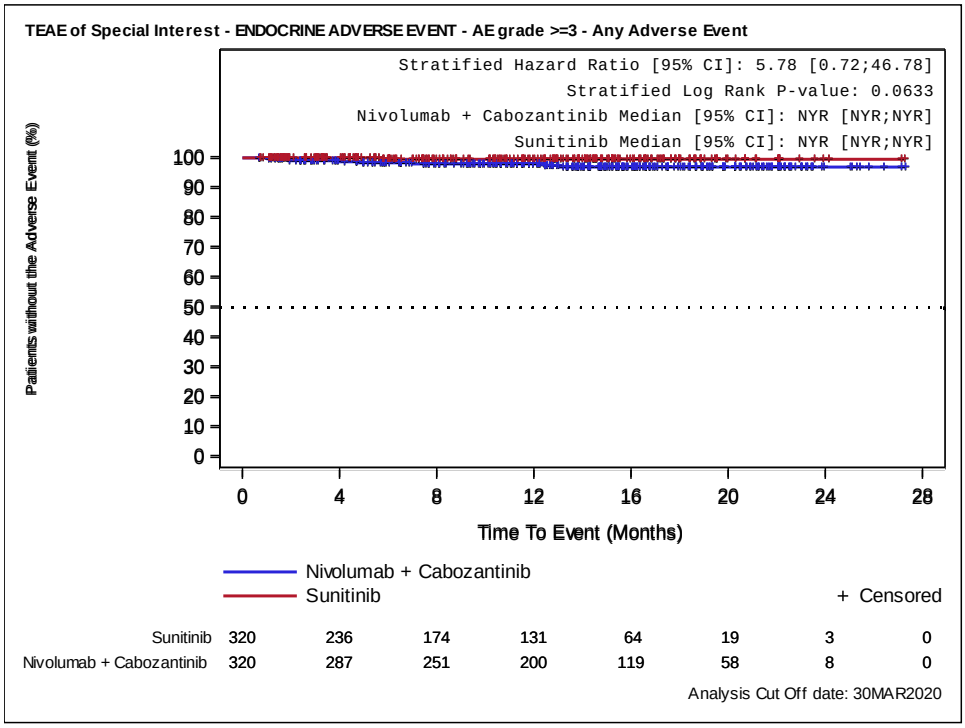


Abbildung 317: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) von besonderem Interesse (Endokrine Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Gesamtpopulation

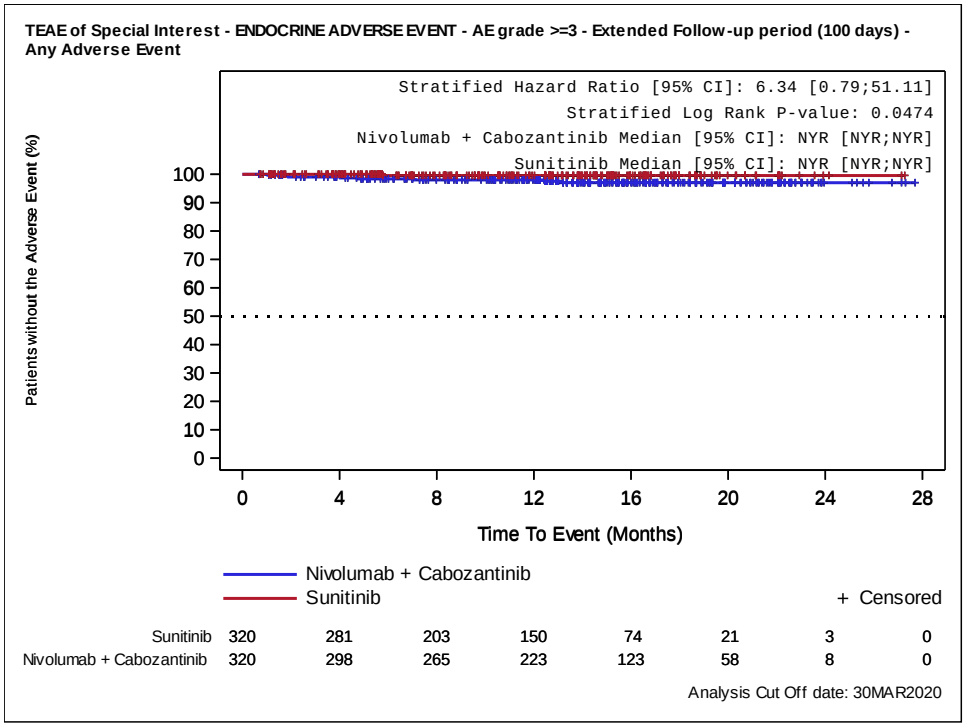


Abbildung 318: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) von besonderem Interesse (Endokrine Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Gesamtpopulation

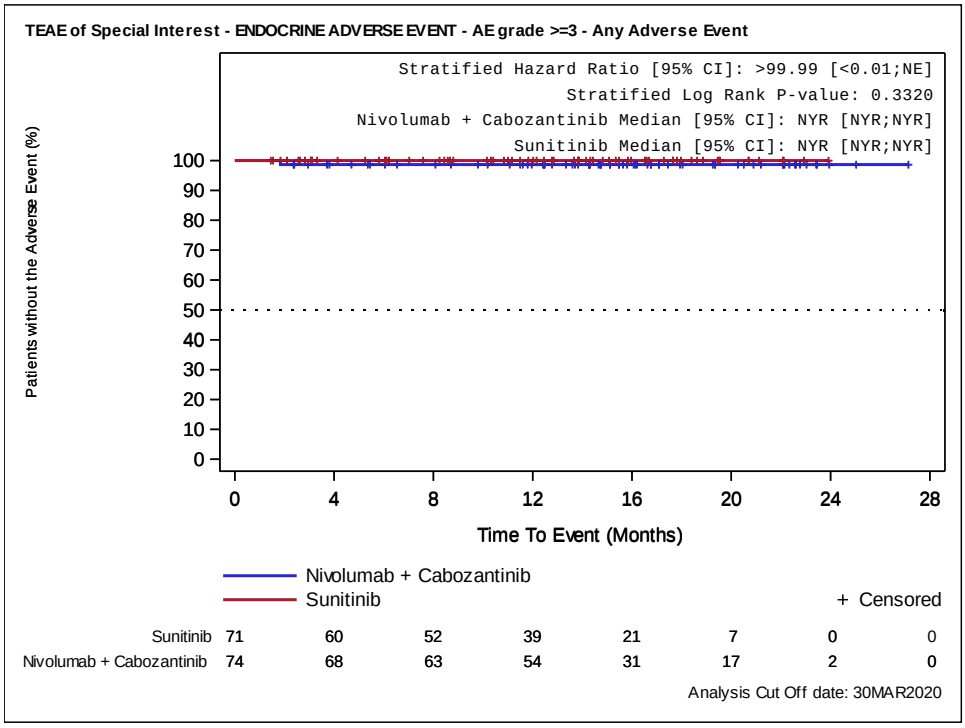


Abbildung 319: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) von besonderem Interesse (Endokrine Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D1

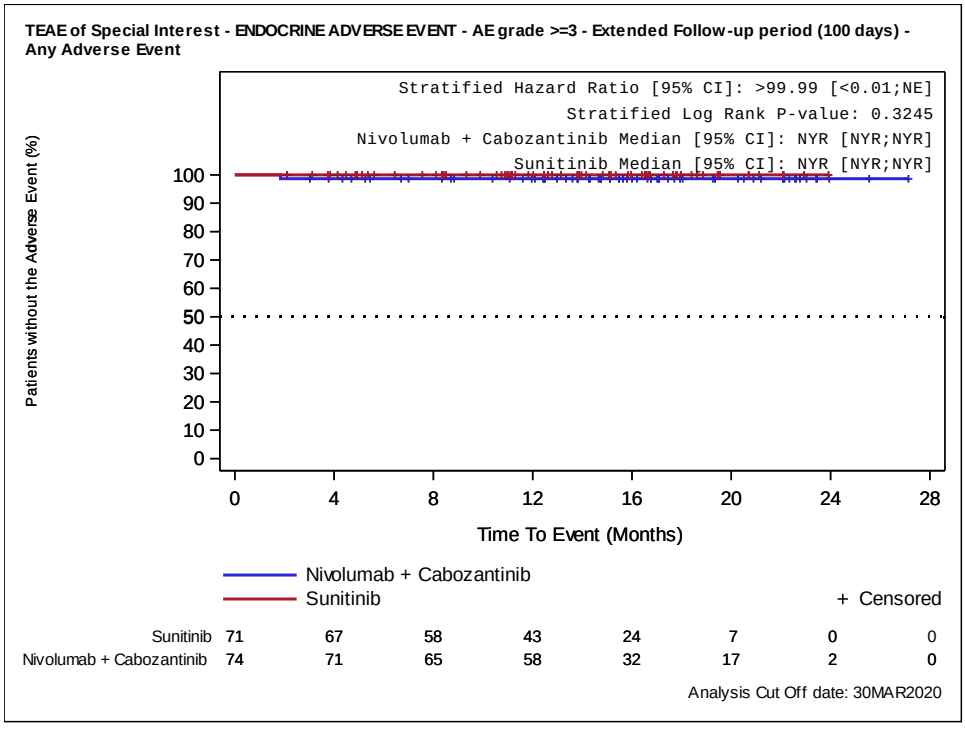


Abbildung 320: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) von besonderem Interesse (Endokrine Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D1

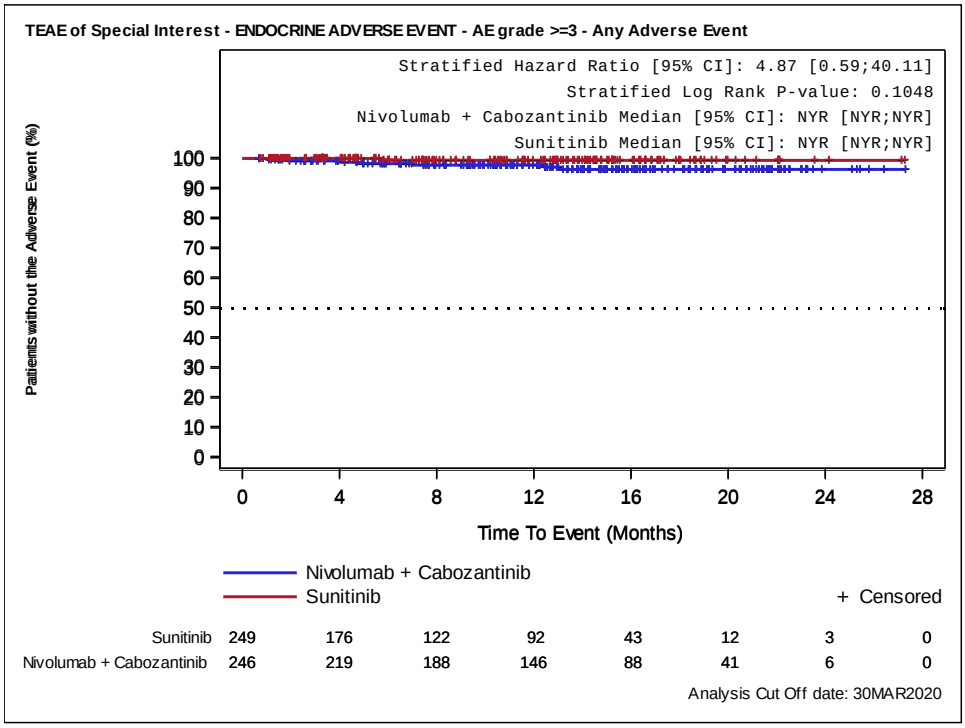


Abbildung 321: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) von besonderem Interesse (Endokrine Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D2

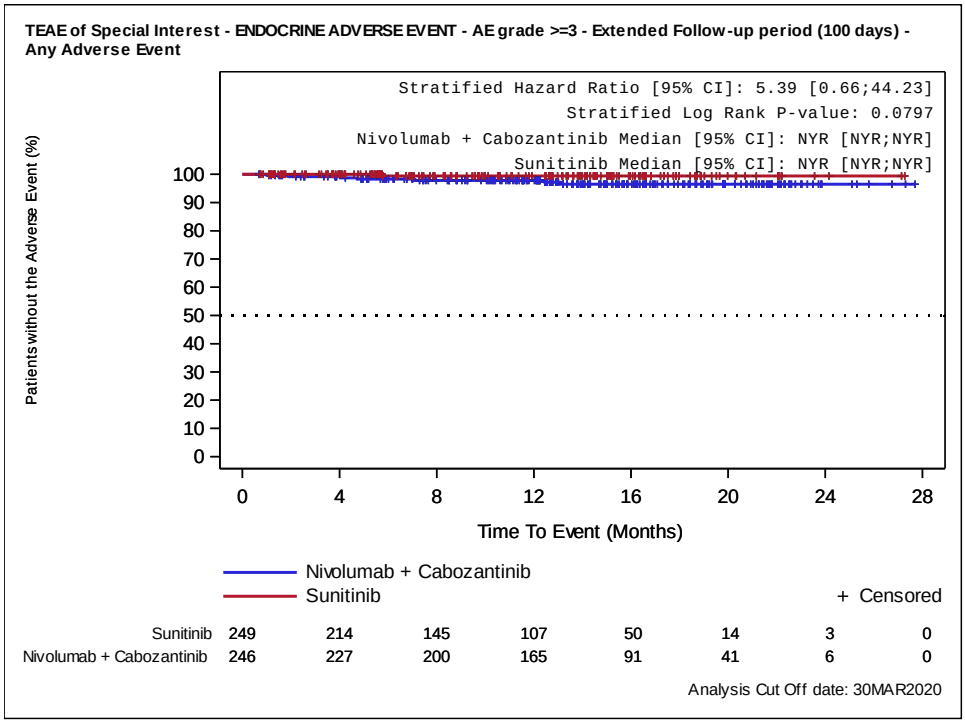


Abbildung 322: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) von besonderem Interesse (Endokrine Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D2

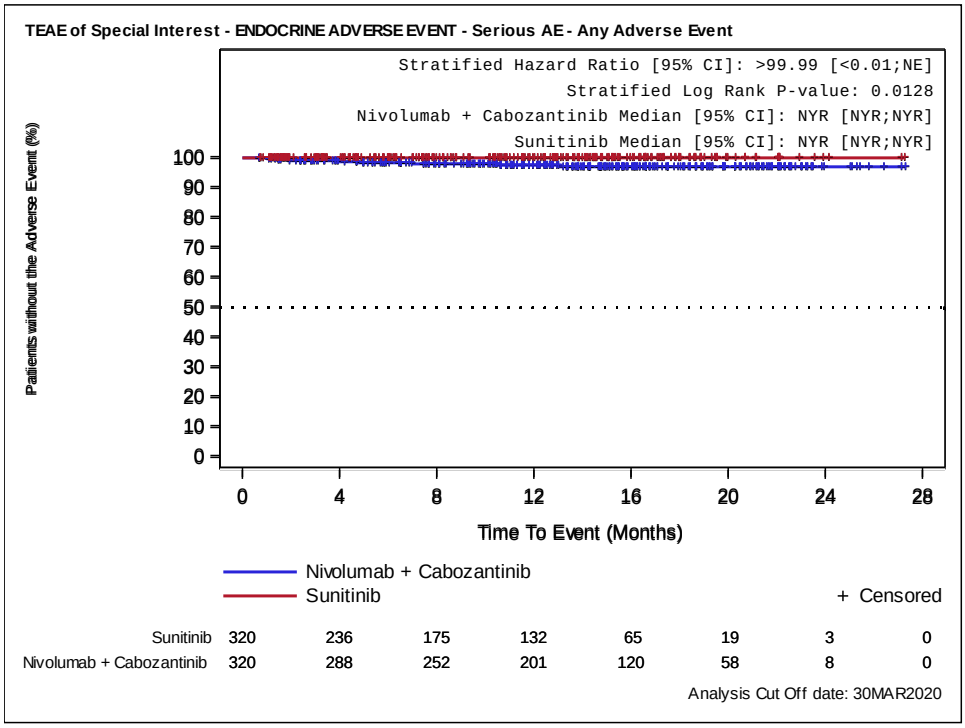


Abbildung 323: Kaplan-Meier-Plot für schwerwiegende UE von besonderem Interesse (Endokrine Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Gesamtpopulation

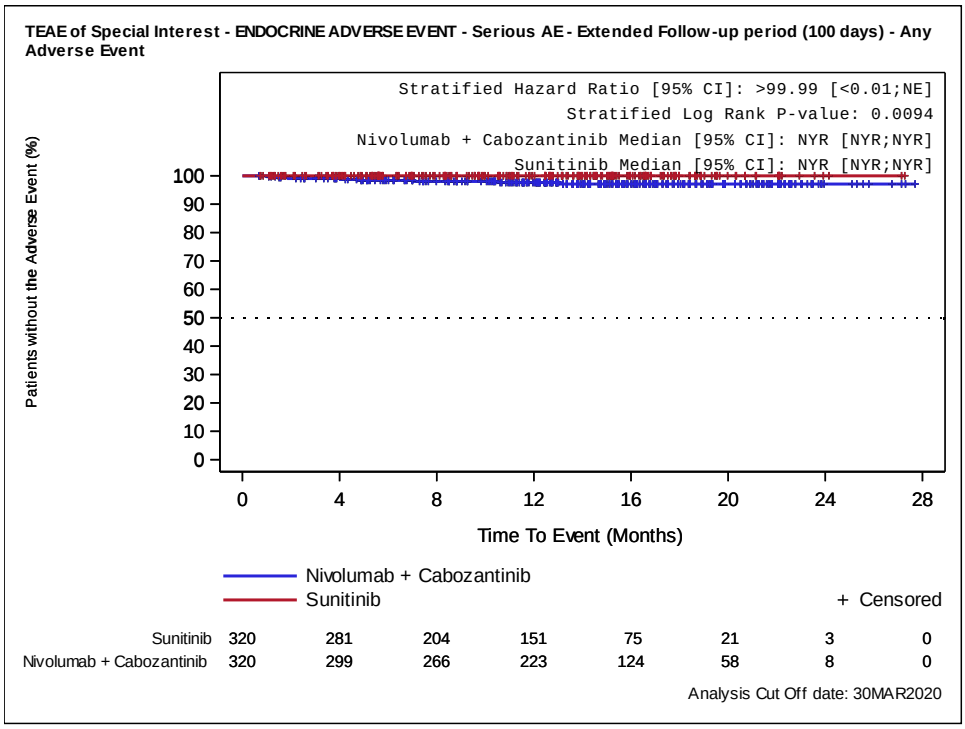


Abbildung 324: Kaplan-Meier-Plot für schwerwiegende UE von besonderem Interesse (Endokrine Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Gesamtpopulation

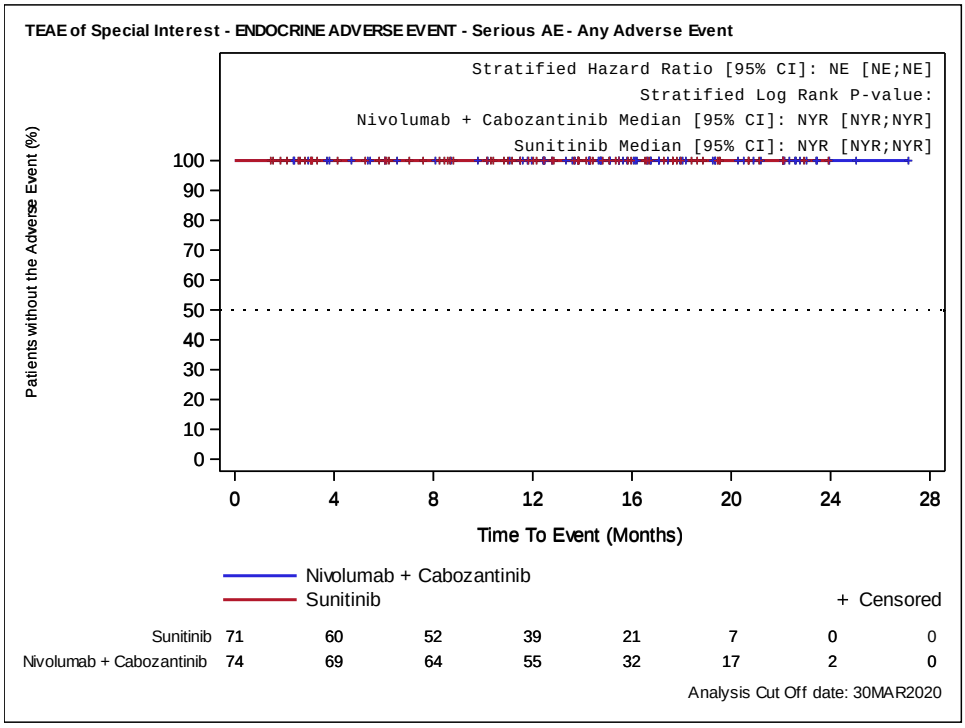


Abbildung 325: Kaplan-Meier-Plot für schwerwiegende UE von besonderem Interesse (Endokrine Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D1

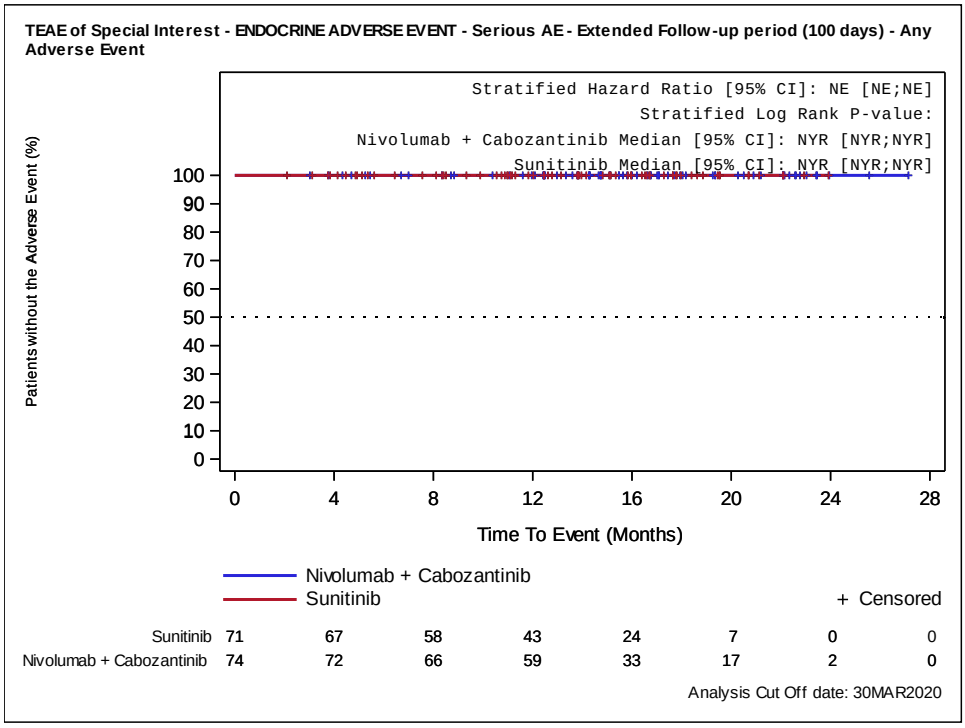


Abbildung 326: Kaplan-Meier-Plot für schwerwiegende UE von besonderem Interesse (Endokrine Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D1

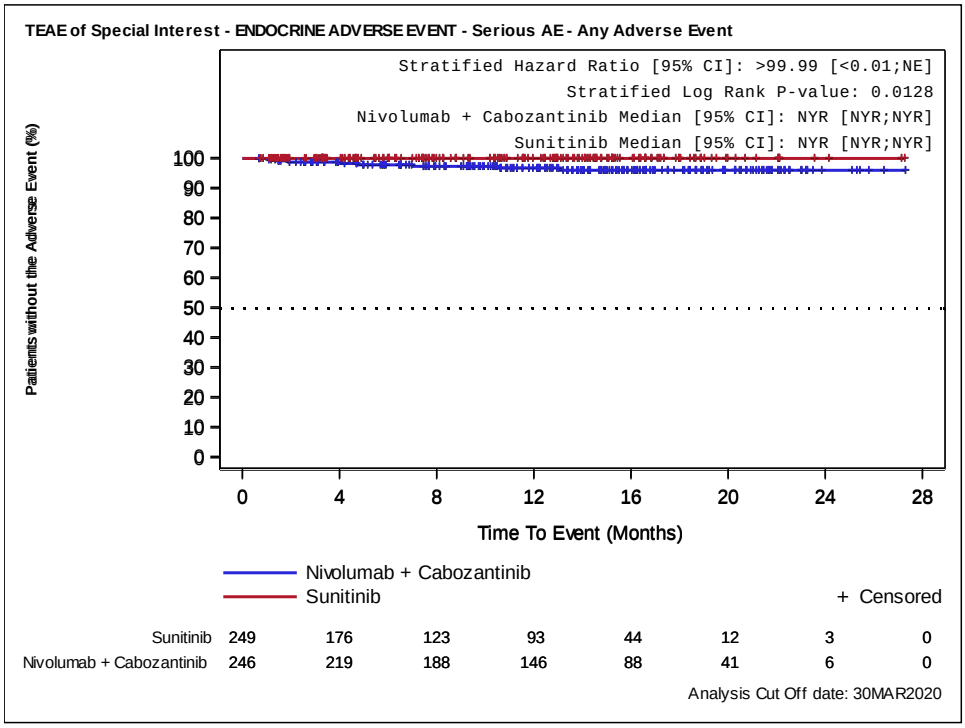


Abbildung 327: Kaplan-Meier-Plot für schwerwiegende UE von besonderem Interesse (Endokrine Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D2

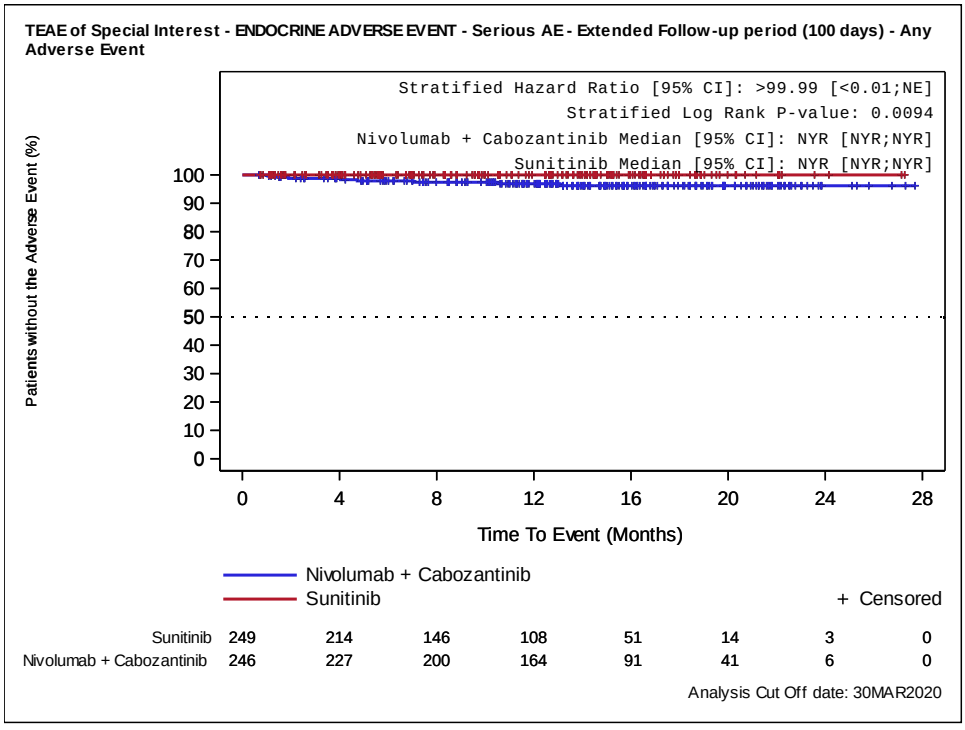


Abbildung 328: Kaplan-Meier-Plot für schwerwiegende UE von besonderem Interesse (Endokrine Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D2

Tabelle 4-171: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gastrointestinale Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie/ Datenschnitt	Cabozantinib+Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
CheckMate 9ER (CA2099ER)								
Datenschnitt 30.03.2020, Sicherheits-Population								
Nachverfolgungsperiode: 30 Tage								
Gesamtpopulation								
Alle UE	320	206 (64,4)	5,39 [4,47; 6,60]	320	151 (47,2)	7,52 [5,78; 11,93]	0,0682	1,22 [0,98; 1,51]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	320	23 (7,2)	n.e. [n.e.; n.e.]	320	14 (4,4)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,4456	1,30 [0,66; 2,53]
Schwerwiegende UE	320	16 (5,0)	n.e. [n.e.; n.e.]	320	1 (0,3)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,0012	13,17 [1,74; 99,51]
Subpopulation D1								
Alle UE	74	53 (71,6)	4,37 [2,10; 10,61]	71	35 (49,3)	8,71 [3,48; n.e.]	0,0315	1,60 [1,04; 2,46]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	74	6 (8,1)	n.e. [n.e.; n.e.]	71	4 (5,6)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,7856	1,19 [0,34; 4,24]
Schwerwiegende UE	74	6 (8,1)	n.e. [n.e.; n.e.]	71	0 (0,0)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,0257	>99,99 [<0,01; n.b.]
Subpopulation D2								
Alle UE	246	153 (62,2)	5,55 [4,67; 6,93]	249	116 (46,6)	7,52 [6,18; 11,93]	0,3846	1,11 [0,87; 1,42]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	246	17 (6,9)	n.e. [n.e.; n.e.]	249	10 (4,0)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,4666	1,34 [0,61; 2,94]
Schwerwiegende UE	246	10 (4,1)	n.e. [n.e.; n.e.]	249	1 (0,4)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,0175	8,17 [1,04; 64,15]
Nachverfolgungsperiode: 100 Tage								
Gesamtpopulation								
Alle UE	320	207 (64,7)	5,39 [4,47; 6,77]	320	152 (47,5)	10,28 [6,47; 15,70]	0,0155	1.30 [1.05;1.60]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	320	24 (7,5)	n.e. [n.e.; n.e.]	320	15 (4,7)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,3975	1,32 [0,69; 2,54]
Schwerwiegende UE	320	16 (5,0)	n.e. [n.e.; n.e.]	320	2 (0,6)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,0029	6,90 [1,58; 30,11]
Subpopulation D1								
Alle UE	74	53 (71,6)	4,37 [2,10; 10,61]	71	36 (50,7)	8,71 [3,88; n.e.]	0,0256	1,62 [1,06; 2,49]

Studie/ Datenschnitt	Cabozantinib+Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	74	6 (8,1)	n.e. [n.e.; n.e.]	71	5 (7,0)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,9904	0,99 [0,30; 3,26]
Schwerwiegende UE	74	6 (8,1)	n.e. [n.e.; n.e.]	71	1 (1,4)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,0975	5,03 [0,60; 41,93]
Subpopulation D2								
Alle UE	246	154 (62,6)	5,55 [4,67; 7,75]	249	116 (46,6)	8,84 [6,47; n.e.]	0,1301	1,21 [0,95; 1,54]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	246	18 (7,3)	n.e. [n.e.; n.e.]	249	10 (4,0)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,3124	1,49 [0,68;3,27]
Schwerwiegende UE	246	10 (4,1)	n.e. [n.e.; n.e.]	249	1 (0,4)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,0128	8,78 [1,12; 68,93]

[1]: Median und 95 % KI wurden mittels eines unstratifizierten Produkt-Limit-Schätzer-Überlebensmodell geschätzt.

[2]: Der P-Wert basiert auf einem stratifizierten Log-Rank-Test nach IMDC-Prognose-Risiko-Score (0, 1 – 2, 3 –6), PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt) und Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für die Gesamtpopulation) bzw. nach PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt) und Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für Subpopulation D1) bzw. nach IMDC-Prognose-Risiko-Score (1 – 2, 3 –6), PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt) und Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für Subpopulation D2).

[3]: Die Hazard Ratio basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate), stratifiziert nach dem prognostischen IMDC-Risiko-Score (0, 1 – 2, 3 – 6), der PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 % versus < 1 %, unbestimmt) und der Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt), wie im IRT eingegeben (für die Gesamtpopulation) bzw. nach PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt) und Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für Subpopulation D1) bzw. nach IMDC-Prognose-Risiko-Score (1 – 2, 3 –6), PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt) und Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für Subpopulation D2) und war relativ zur Sunitinib-Gruppe mit < 1 zugunsten der Cabozantinib + Nivolumab-Gruppe.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; n.e.: nicht erreicht.; UE: Unerwünschtes Ereignis;

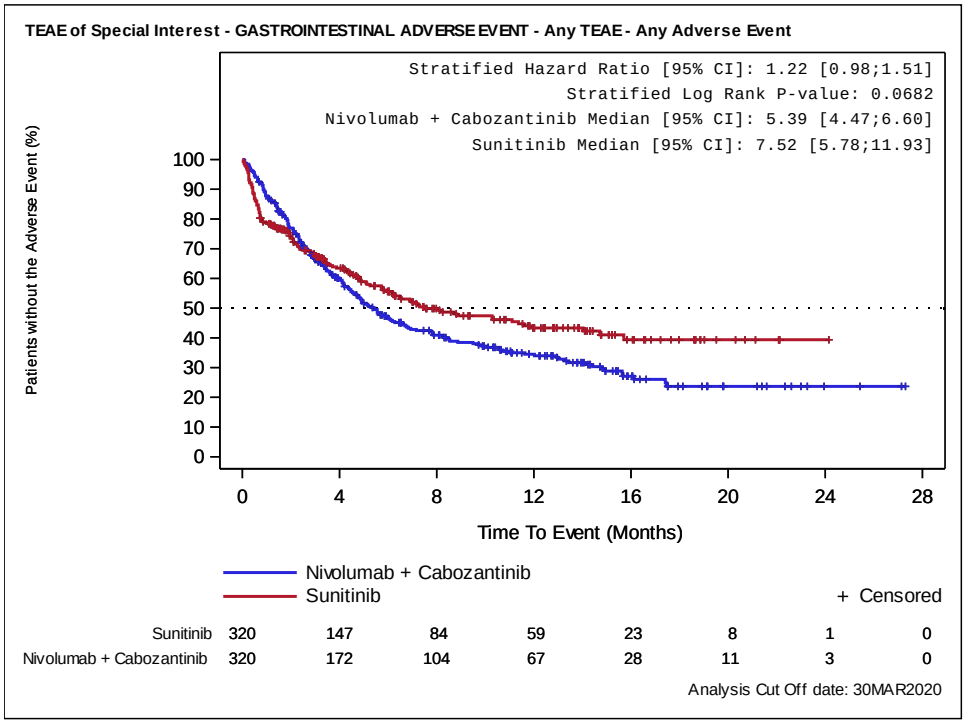


Abbildung 329: Kaplan-Meier-Plot für alle UE von besonderem Interesse (Gastrointestinale Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Gesamtpopulation

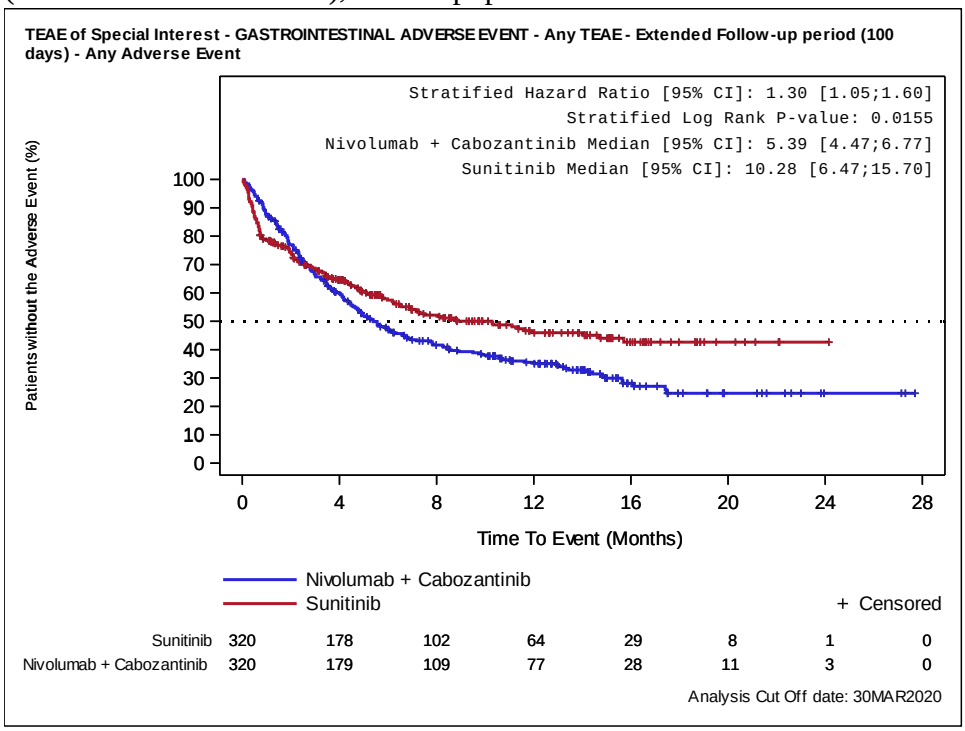


Abbildung 330: Kaplan-Meier-Plot für alle UE von besonderem Interesse (Gastrointestinale Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Gesamtpopulation

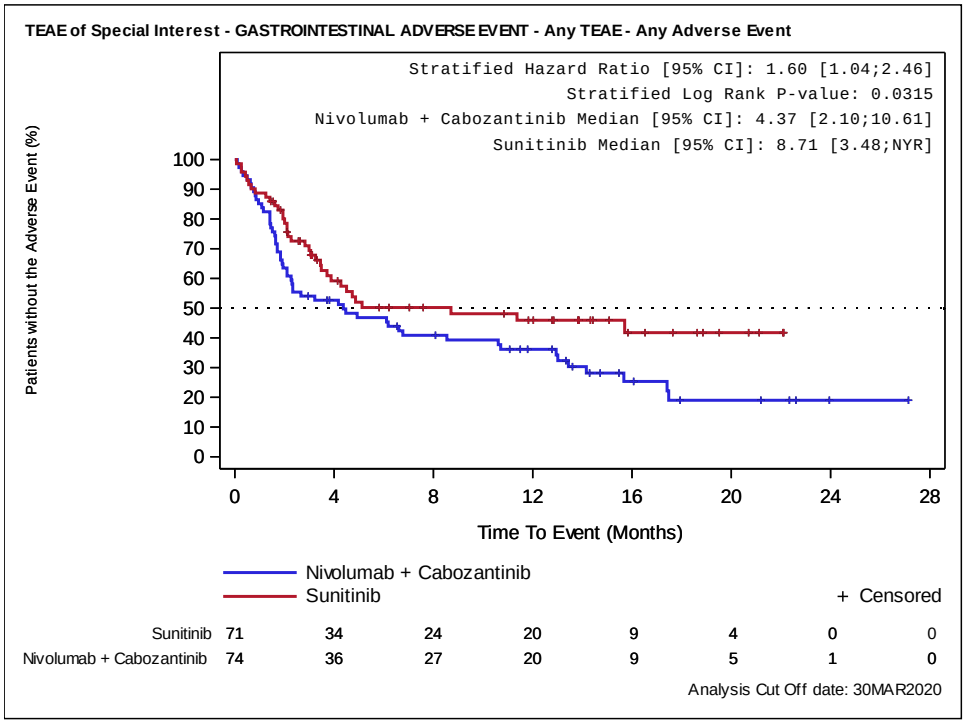


Abbildung 331: Kaplan-Meier-Plot für alle UE von besonderem Interesse (Gastrointestinale Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D1

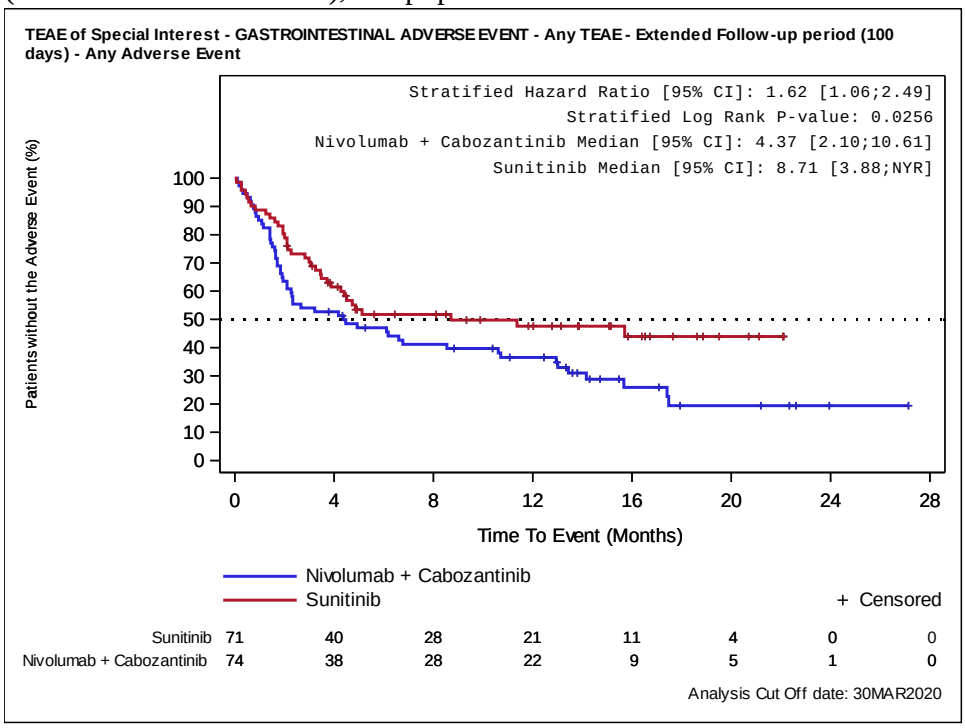


Abbildung 332: Kaplan-Meier-Plot für alle UE von besonderem Interesse (Gastrointestinale Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D1

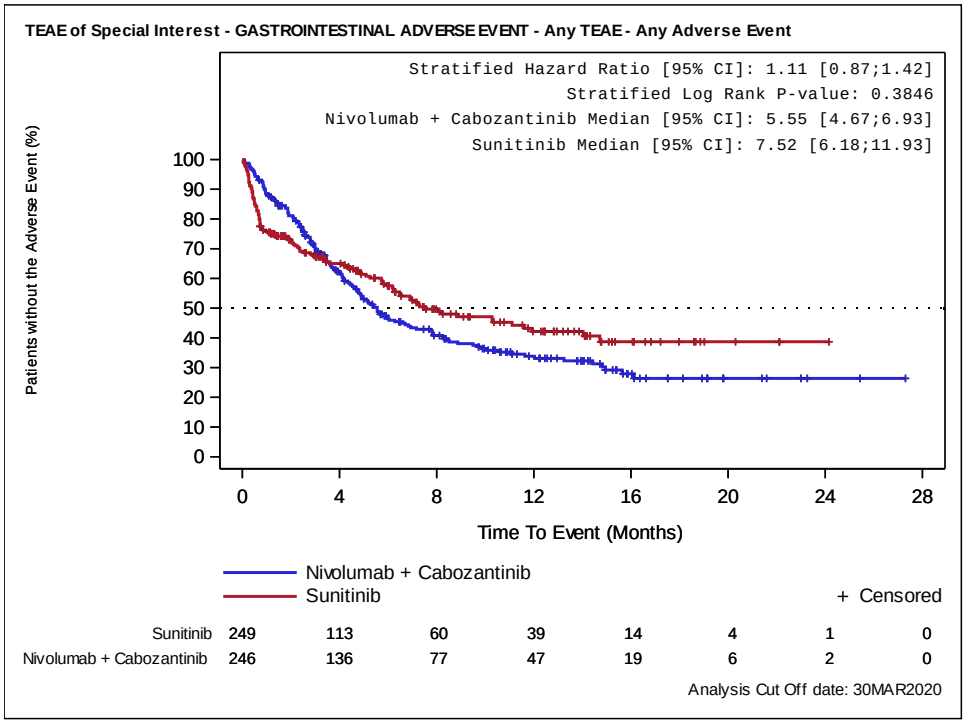


Abbildung 333: Kaplan-Meier-Plot für alle UE von besonderem Interesse (Gastrointestinale Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D2

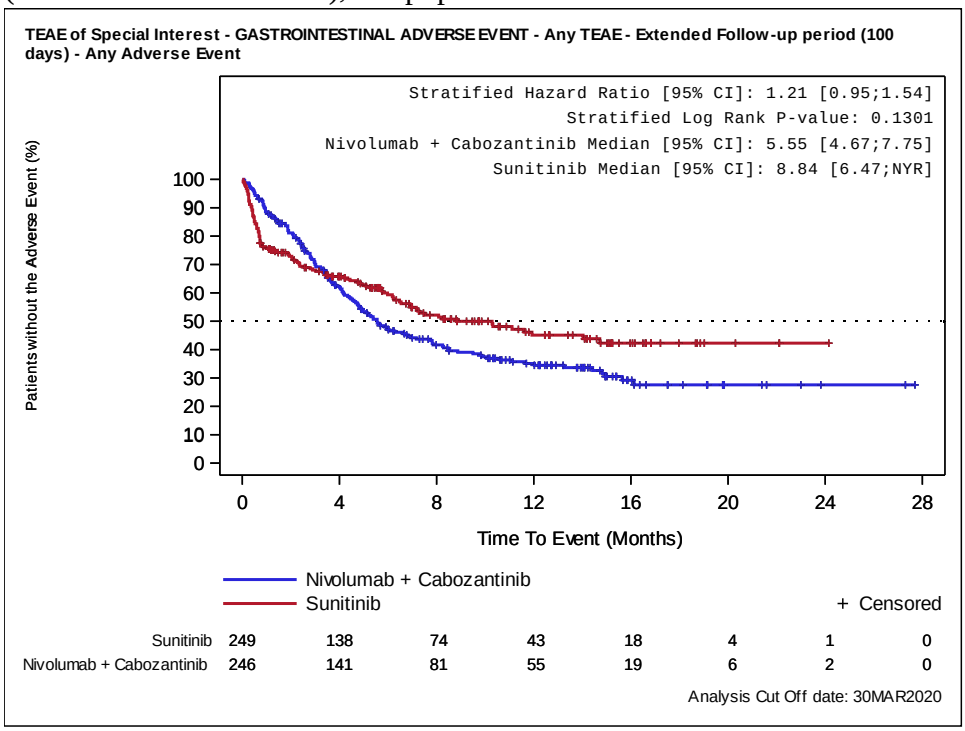


Abbildung 334: Kaplan-Meier-Plot für alle UE von besonderem Interesse (Gastrointestinale Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D2

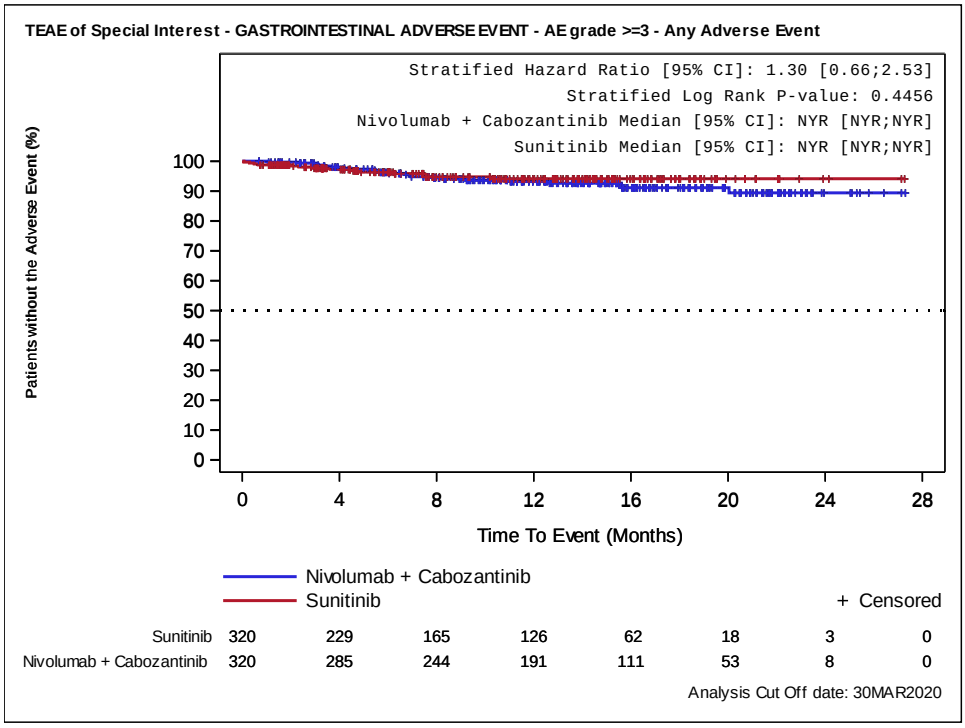


Abbildung 335: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) von besonderem Interesse (Gastrointestinale Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Gesamtpopulation

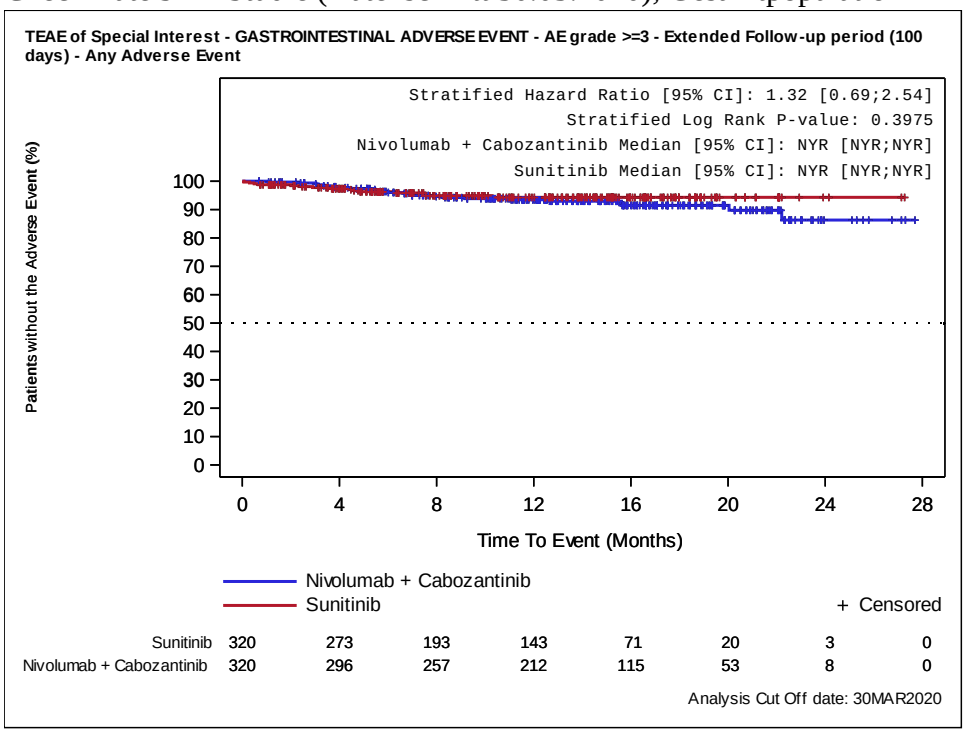


Abbildung 336: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) von besonderem Interesse (Gastrointestinale Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Gesamtpopulation

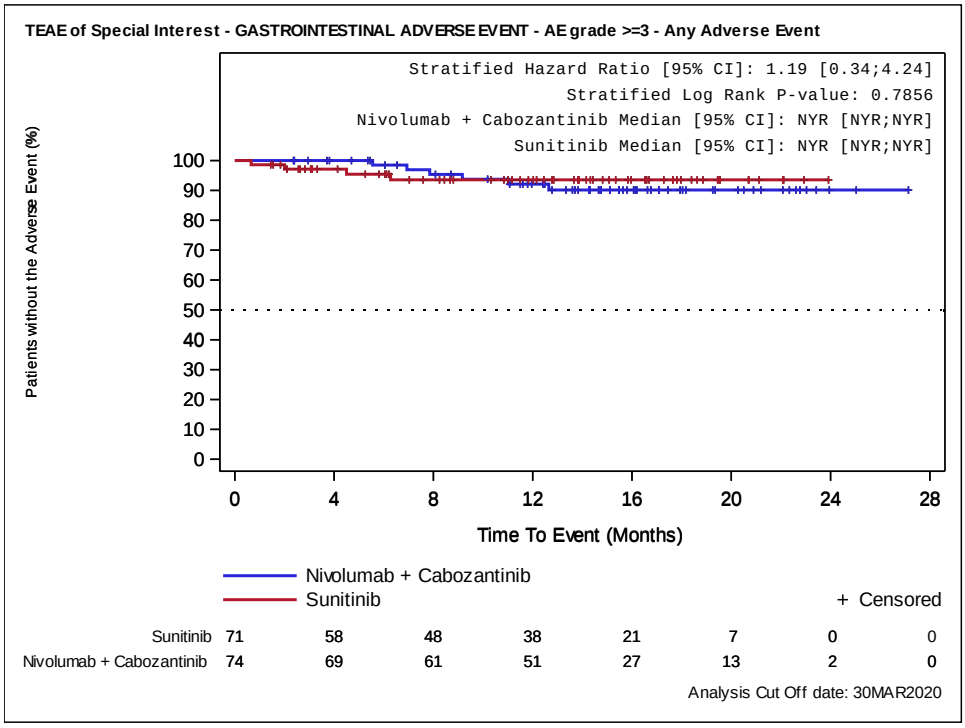


Abbildung 337: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) von besonderem Interesse (Gastrointestinale Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D1

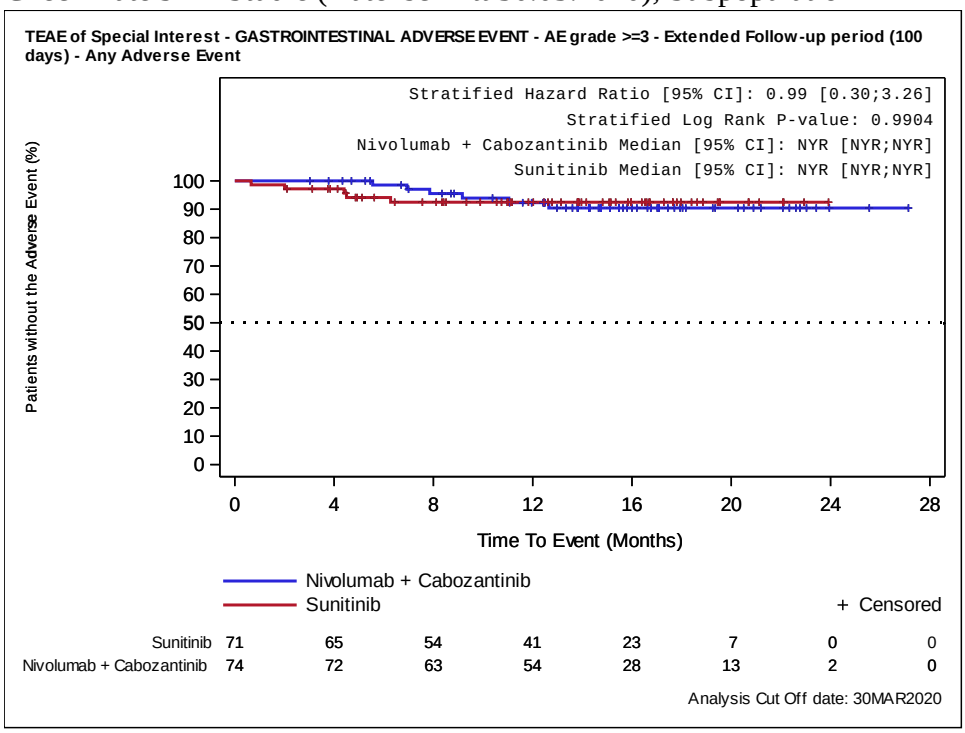


Abbildung 338: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) von besonderem Interesse (Gastrointestinale Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D1

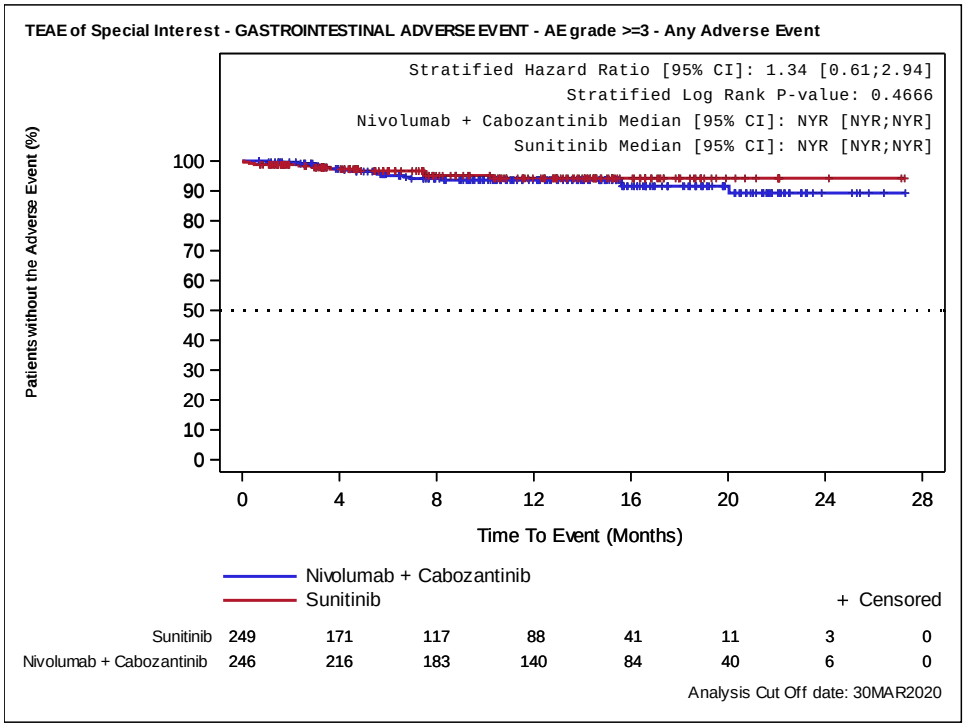


Abbildung 339: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) von besonderem Interesse (Gastrointestinale Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D2

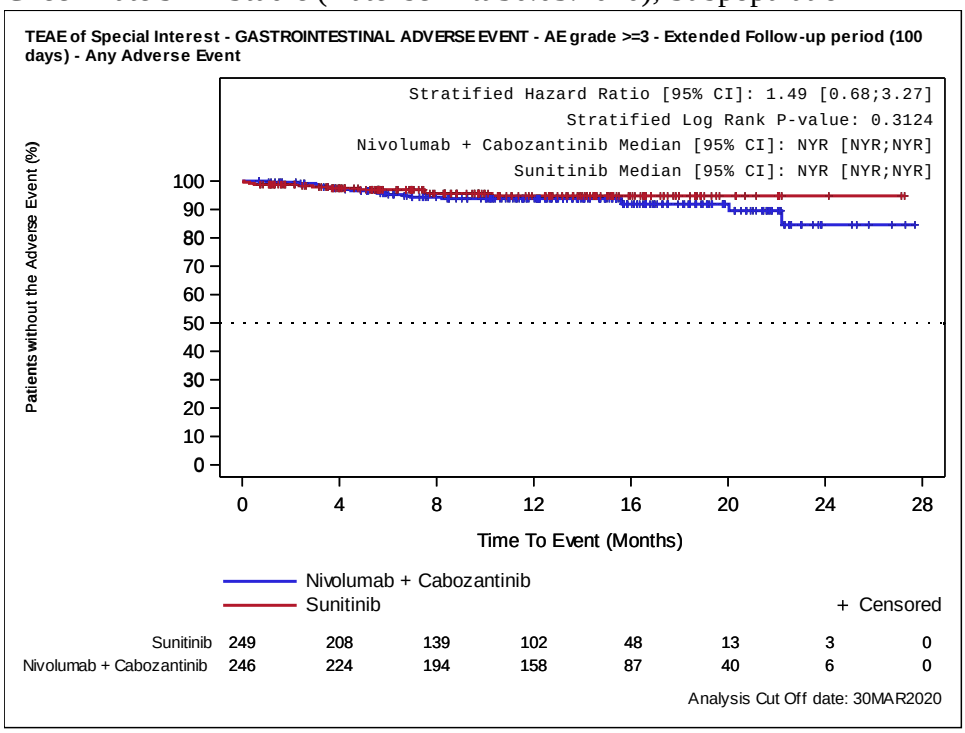


Abbildung 340: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) von besonderem Interesse (Gastrointestinale Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D2

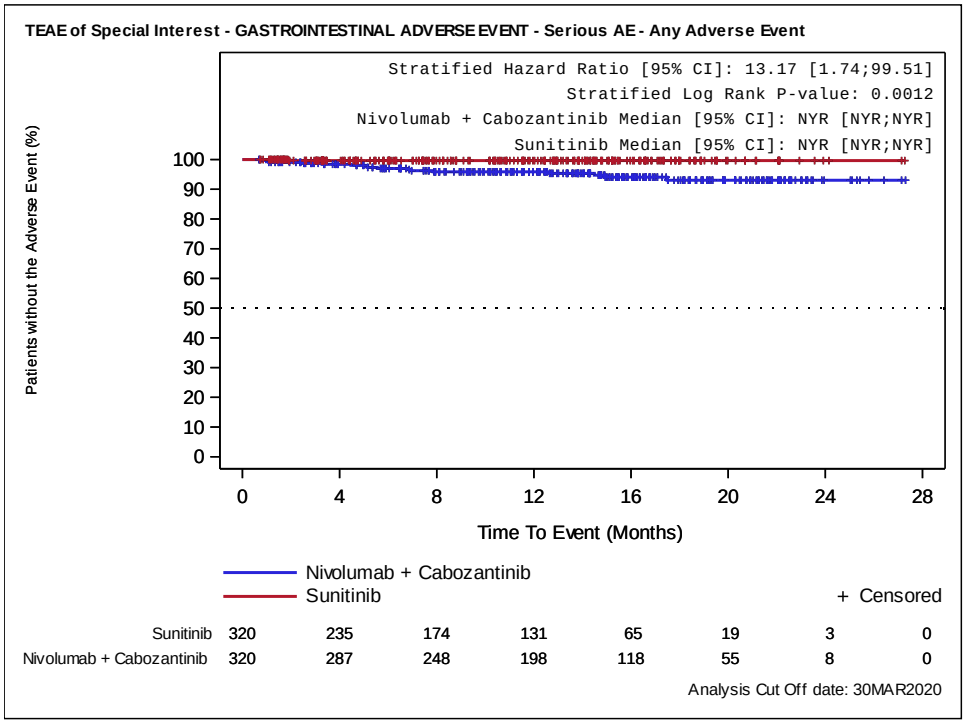


Abbildung 341: Kaplan-Meier-Plot für schwerwiegende UE von besonderem Interesse (Gastrointestinale Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Gesamtpopulation

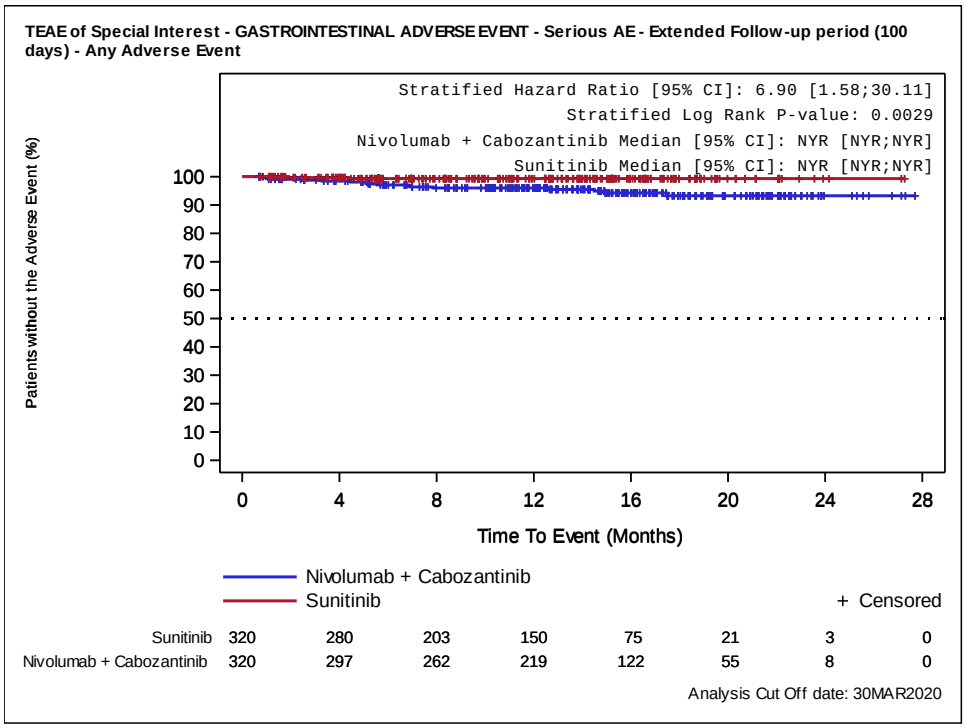


Abbildung 342: Kaplan-Meier-Plot für schwerwiegende UE von besonderem Interesse (Gastrointestinale Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Gesamtpopulation

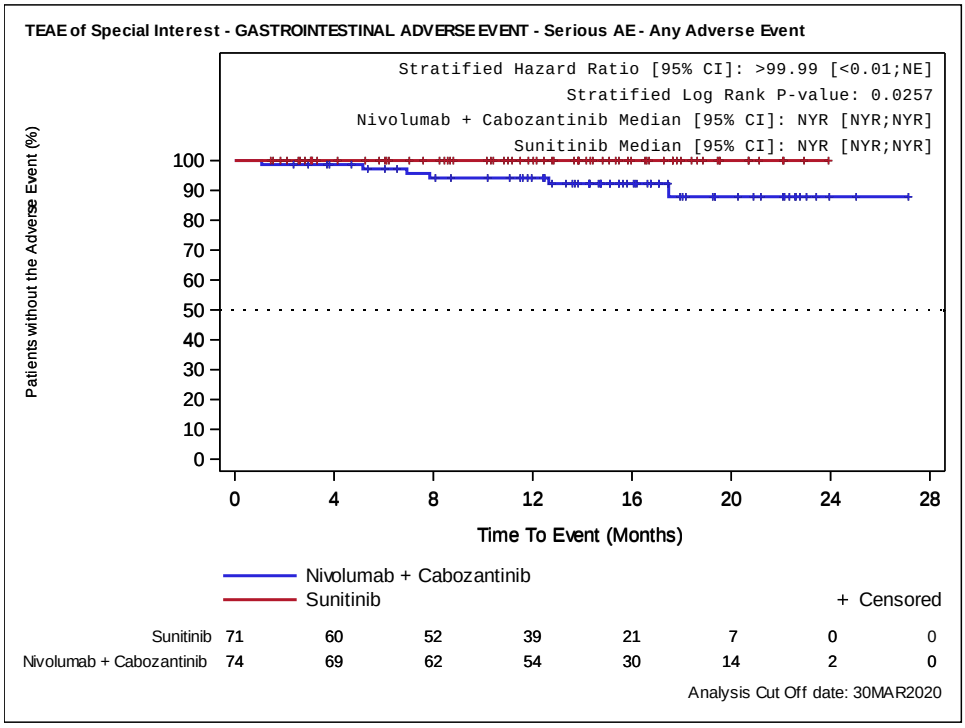


Abbildung 343: Kaplan-Meier-Plot für schwerwiegende UE von besonderem Interesse (Gastrointestinale Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D1

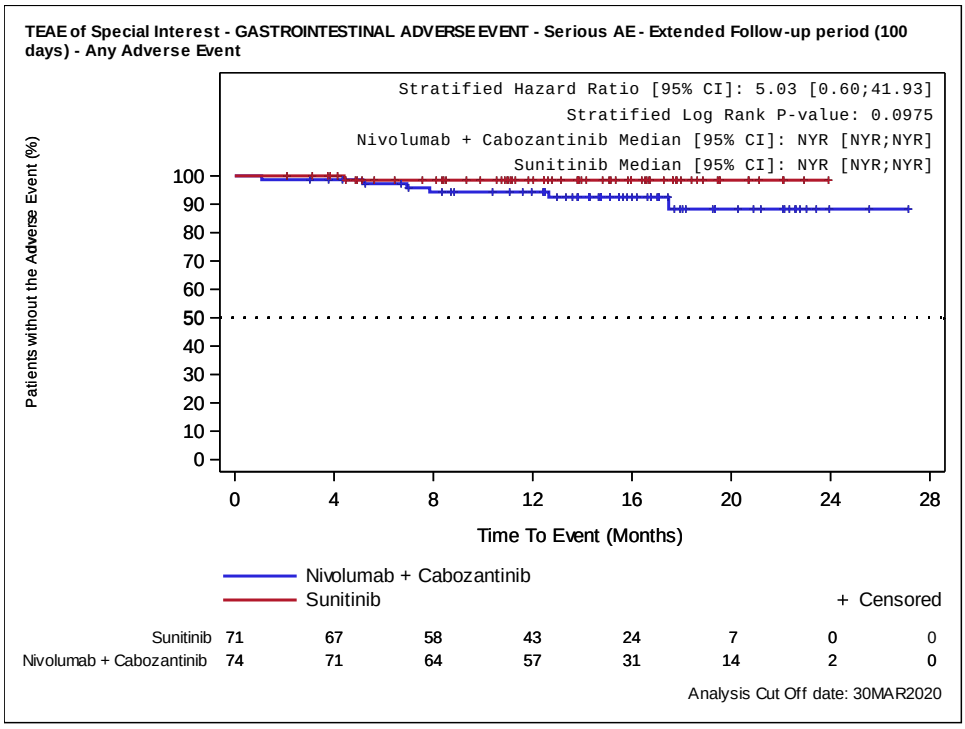


Abbildung 344: Kaplan-Meier-Plot für schwerwiegende UE von besonderem Interesse (Gastrointestinale Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D1

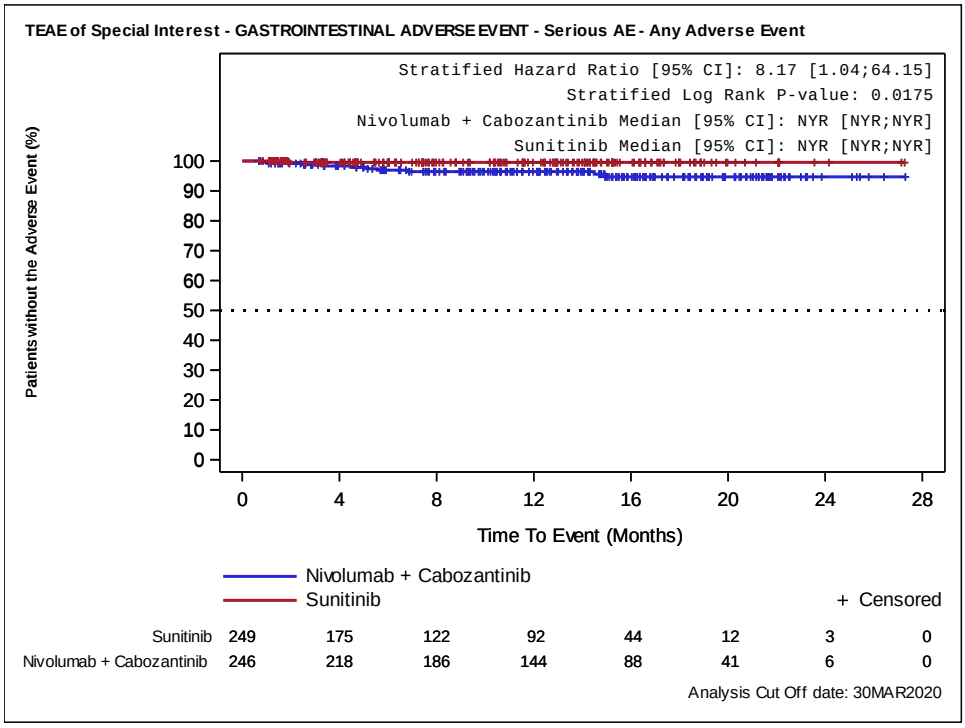


Abbildung 345: Kaplan-Meier-Plot für schwerwiegende UE von besonderem Interesse (Gastrointestinale Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D2

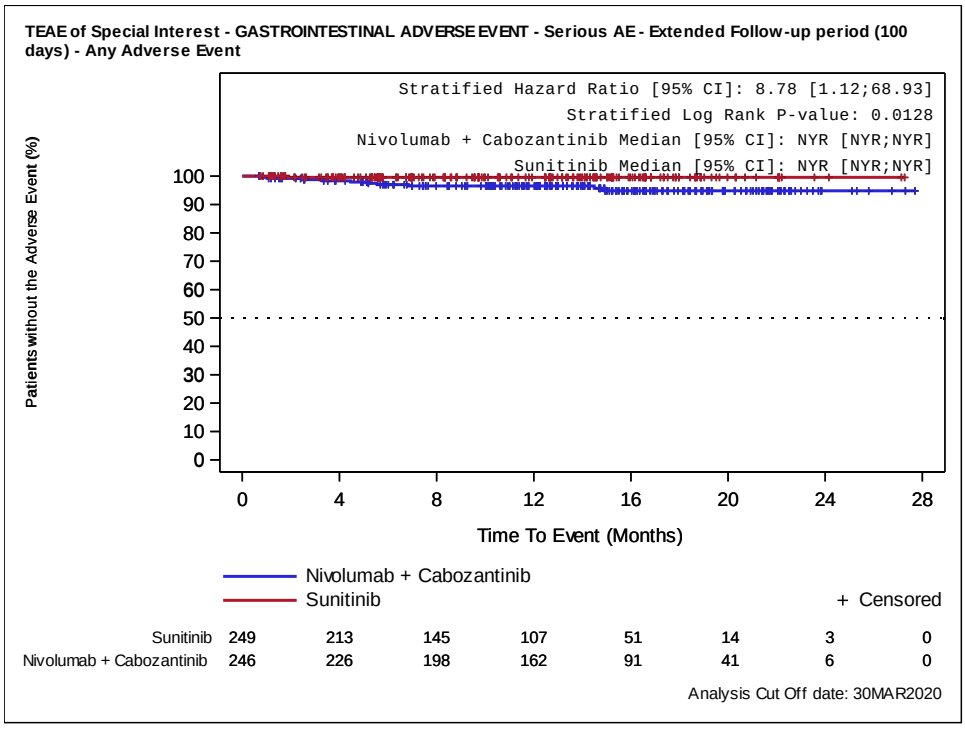


Abbildung 346: Kaplan-Meier-Plot für schwerwiegende UE von besonderem Interesse (Gastrointestinale Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D2

Tabelle 4-172: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hepatische Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie/ Datenschnitt	Cabozantinib+Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
CheckMate 9ER (CA2099ER)								
Datenschnitt 30.03.2020, Sicherheits-Population								
Nachverfolgungsperiode: 30 Tage								
Gesamtpopulation								
Alle UE	320	141 (44,1)	n.e. [9,69; n.e.]	320	83 (25,9)	n.e. [n.e.; n.e.]	<0,0001	1,76 [1,33; 2,31]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	320	36 (11,3)	n.e. [n.e.; n.e.]	320	17 (5,3)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,0261	1,91 [1,07; 3,40]
Schwerwiegende UE	320	7 (2,2)	n.e. [n.e.; n.e.]	320	5 (1,6)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,6545	1,30 [0,41; 4,11]
Subpopulation D1								
Alle UE	74	32 (43,2)	n.e. [4,63; n.e.]	71	25 (35,2)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,4173	1,24 [0,73; 2,09]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	74	8 (10,8)	n.e. [n.e.; n.e.]	71	5 (7,0)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,5676	1,38 [0,45; 4,25]
Schwerwiegende UE	74	2 (2,7)	n.e. [n.e.; n.e.]	71	2 (2,8)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,9605	0,95 [0,13; 6,76]
Subpopulation D2								
Alle UE	246	109 (44,3)	20,30 [8,31; n.e.]	249	58 (23,3)	n.e. [n.e.; n.e.]	<0.0001	1,99 [1,44; 2,75]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	246	28 (11,4)	n.e. [n.e.; n.e.]	249	12 (4,8)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,0254	2,13 [1,08; 4,20]
Schwerwiegende UE	246	5 (2,0)	n.e. [n.e.; n.e.]	249	3 (1,2)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,5587	1,53 [0,36; 6,46]
Nachverfolgungsperiode: 100 Tage								
Gesamtpopulation								
Alle UE	320	142 (44,4)	n.e. [10,55; n.e.]	320	86 (26,9)	n.e. [n.e.; n.e.]	<0,0001	1,76 [1,34; 2,31]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	320	36 (11,3)	n.e. [n.e.; n.e.]	320	21 (6,6)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,0655	1,65 [0,96; 2,83]
Schwerwiegende UE	320	7 (2,2)	n.e. [n.e.; n.e.]	320	6 (1,9)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,8370	1,12 [0,38; 3,35]
Subpopulation D1								
Alle UE	74	32 (43,2)	n.e. [5,09; n.e.]	71	25 (35,2)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,3859	1,26 [0,74; 2,12]

Studie/ Datenschnitt	Cabozantinib+Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	74	8 (10,8)	n.e. [n.e.; n.e.]	71	5 (7,0)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,4950	1,47 [0,48; 4,51]
Schwerwiegende UE	74	2 (2,7)	n.e. [n.e.; n.e.]	71	2 (2,8)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,9750	0,97 [0,14; 6,88]
Subpopulation D2								
Alle UE	246	110 (44,7)	20,30 [8,31; n.e.]	249	61 (24,5)	n.e. [n.e.; n.e.]	<0.0001	1,98 [1,44; 2,72]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	246	28 (11,4)	n.e. [n.e.; n.e.]	249	16 (6,4)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,0844	1,71 [0,92; 3,16]
Schwerwiegende UE	246	5 (2,0)	n.e. [n.e.; n.e.]	249	4 (1,6%)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,7882	1,20 [0,32; 4,49]

[1]: Median und 95 % KI wurden mittels eines unstratifizierten Produkt-Limit-Schätzer-Überlebensmodell geschätzt.

[2]: Der P-Wert basiert auf einem stratifizierten Log-Rank-Test nach IMDC-Prognose-Risiko-Score (0, 1 – 2, 3 –6), PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt) und Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für die Gesamtpopulation) bzw. nach PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt) und Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für Subpopulation D1) bzw. nach IMDC-Prognose-Risiko-Score (1 – 2, 3 –6), PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt) und Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für Subpopulation D2).

[3]: Die Hazard Ratio basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate), stratifiziert nach dem prognostischen IMDC-Risiko-Score (0, 1 – 2, 3 – 6), der PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 % versus < 1 %, unbestimmt) und der Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt), wie im IRT eingegeben (für die Gesamtpopulation) bzw. nach PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt) und Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für Subpopulation D1) bzw. nach IMDC-Prognose-Risiko-Score (1 – 2, 3 –6), PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt) und Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für Subpopulation D2) und war relativ zur Sunitinib-Gruppe mit < 1 zugunsten der Cabozantinib + Nivolumab-Gruppe.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; n.e.: nicht erreicht.; UE: Unerwünschtes Ereignis;

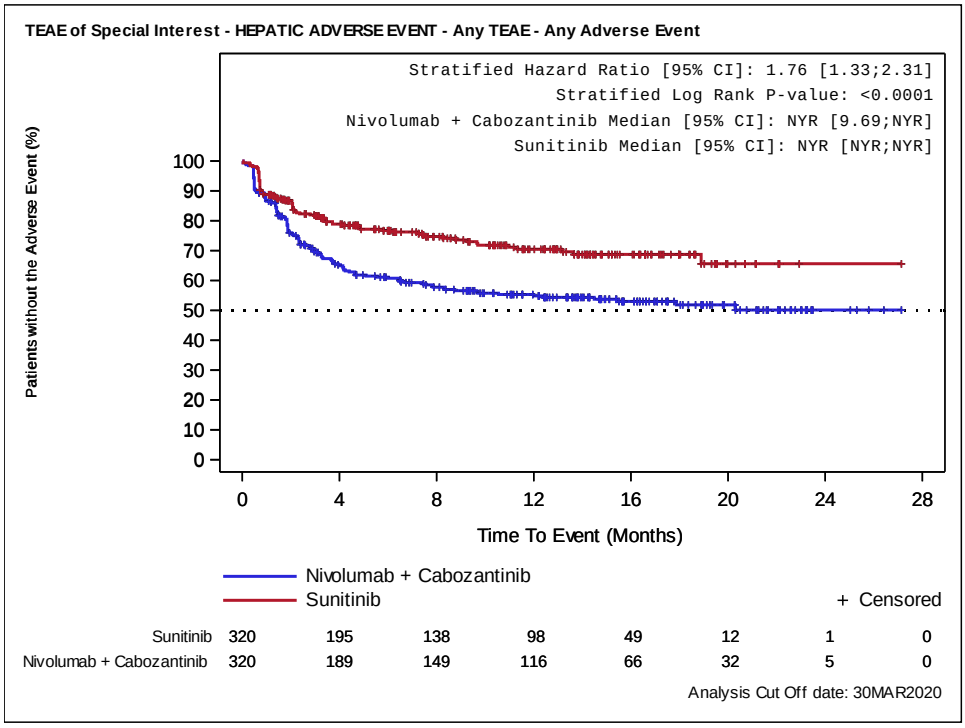


Abbildung 347: Kaplan-Meier-Plot für alle UE von besonderem Interesse (Hepatische Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Gesamtpopulation

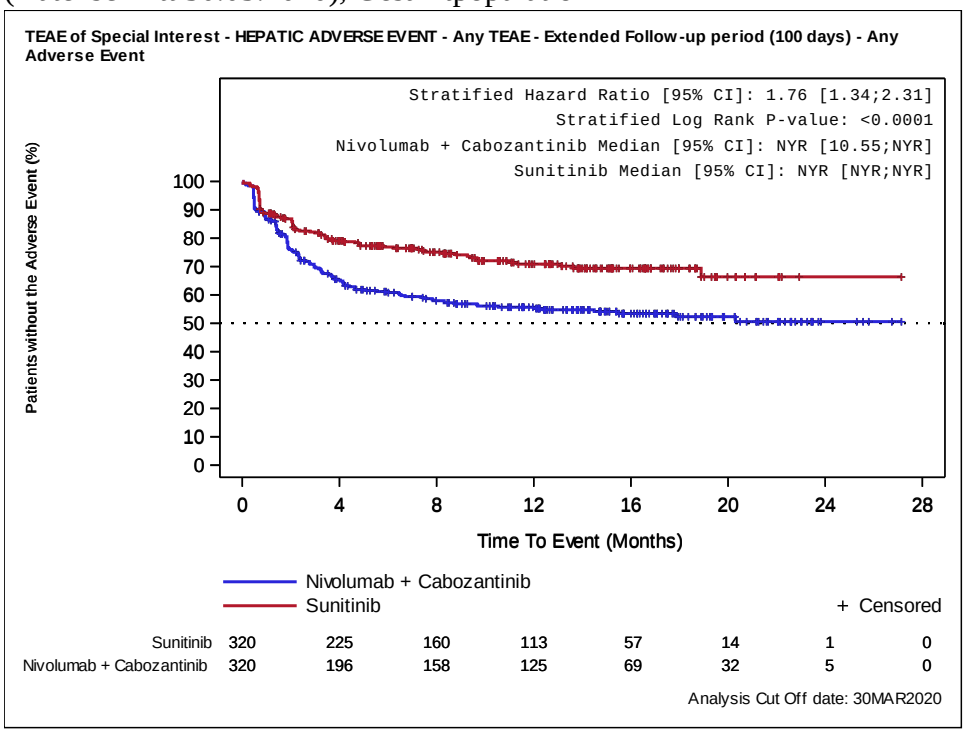


Abbildung 348: Kaplan-Meier-Plot für alle UE von besonderem Interesse (Hepatische Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Gesamtpopulation

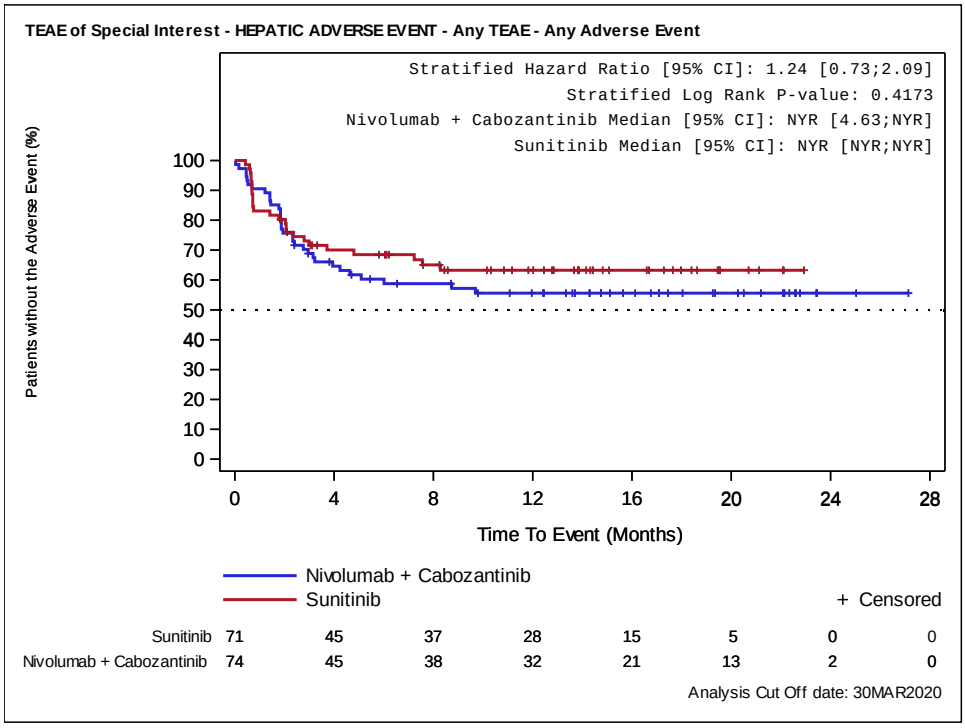


Abbildung 349: Kaplan-Meier-Plot für alle UE von besonderem Interesse (Hepatische Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D1

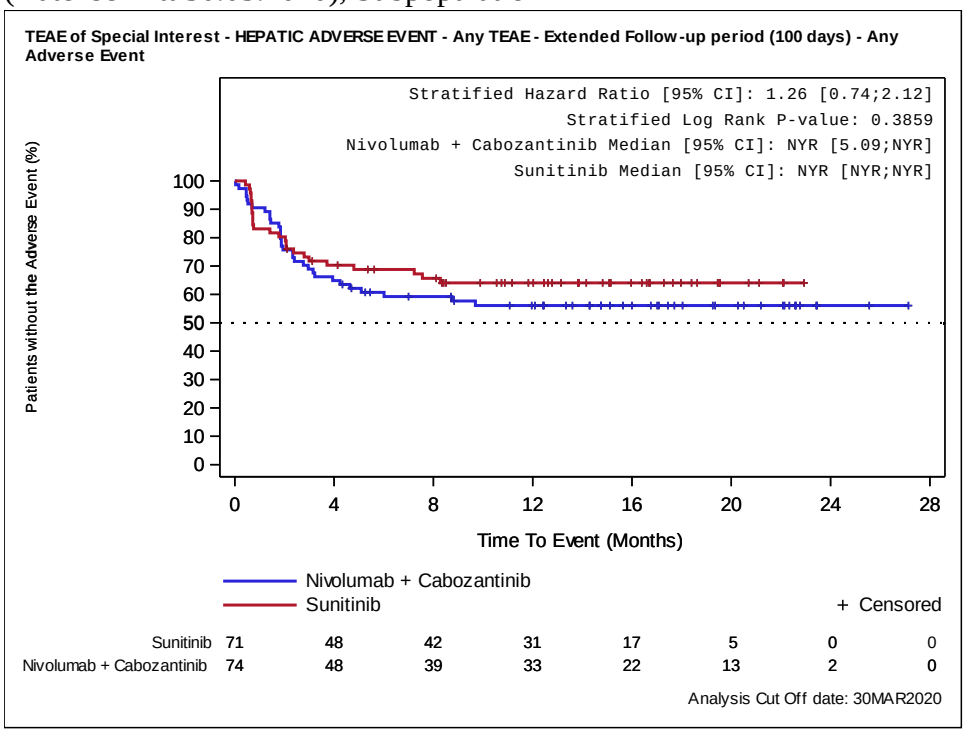


Abbildung 350: Kaplan-Meier-Plot für alle UE von besonderem Interesse (Hepatische Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D1

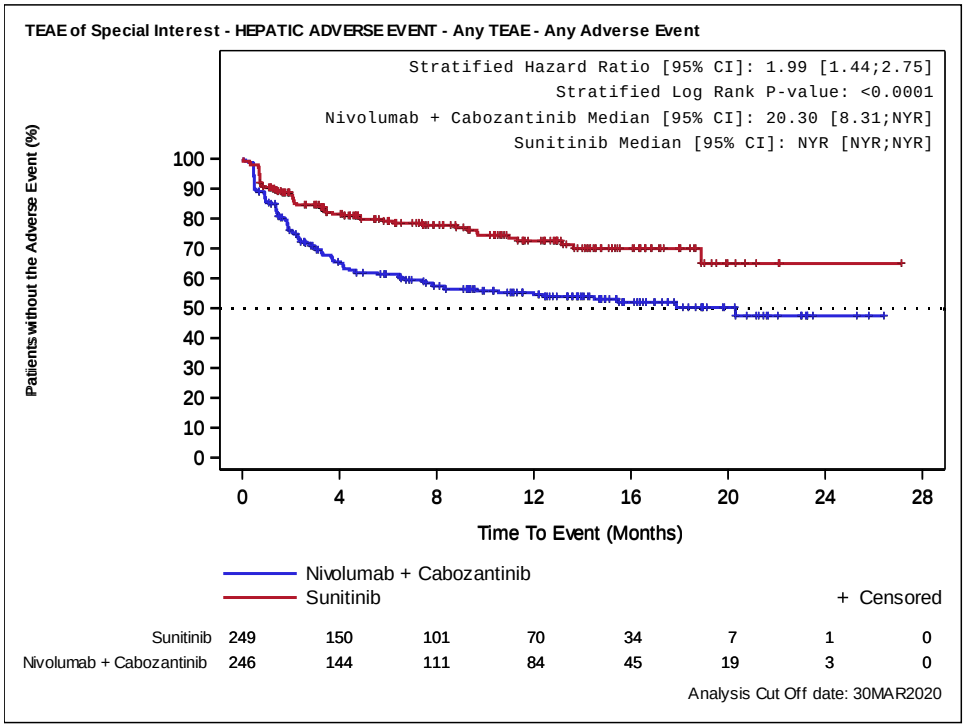


Abbildung 351: Kaplan-Meier-Plot für alle UE von besonderem Interesse (Hepatische Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D2

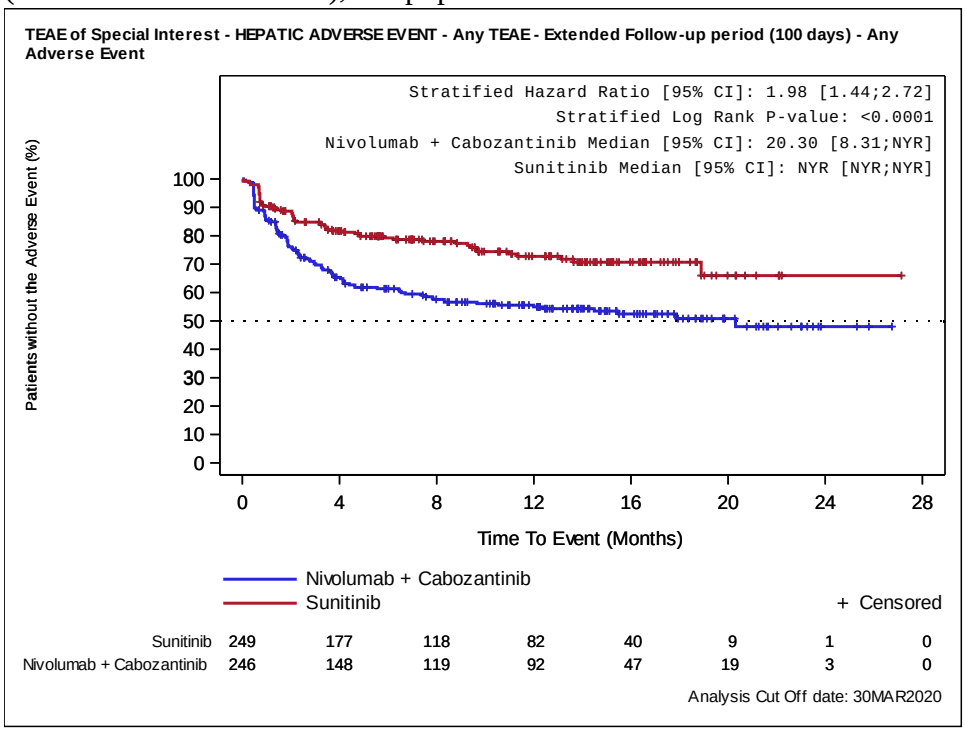


Abbildung 352: Kaplan-Meier-Plot für alle UE von besonderem Interesse (Hepatische Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D2

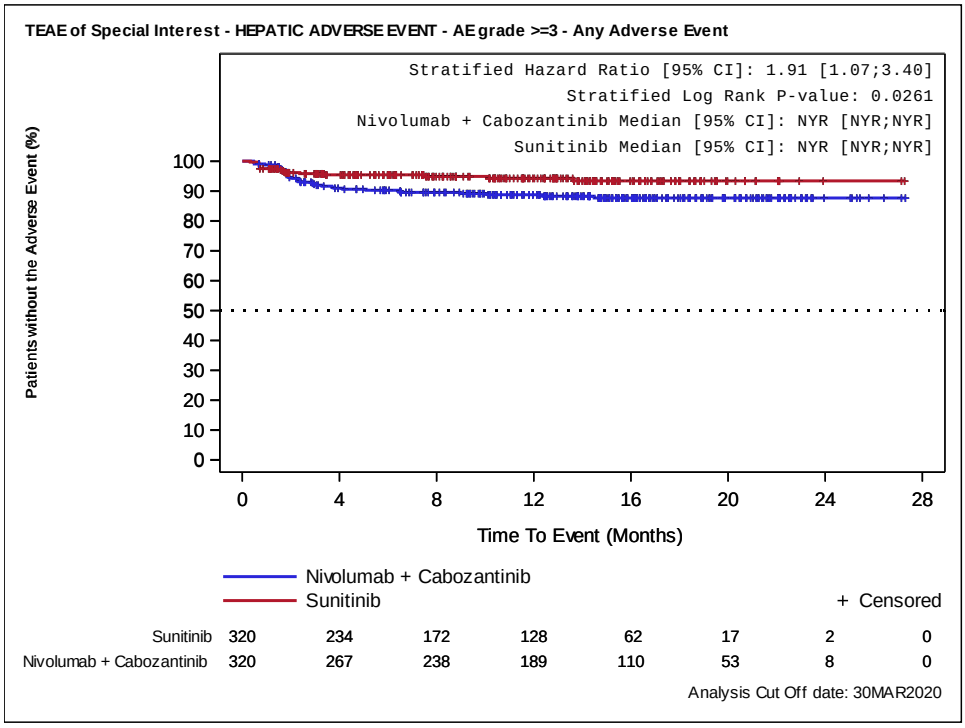


Abbildung 353: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) von besonderem Interesse (Hepatische Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Gesamtpopulation

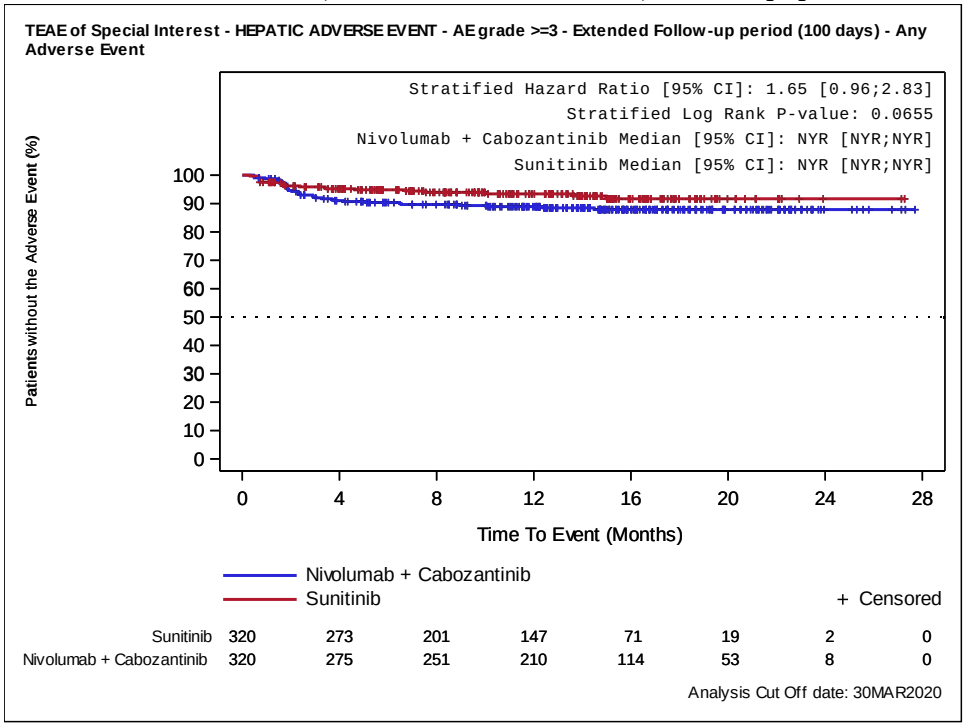


Abbildung 354: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) von besonderem Interesse (Hepatische Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Gesamtpopulation

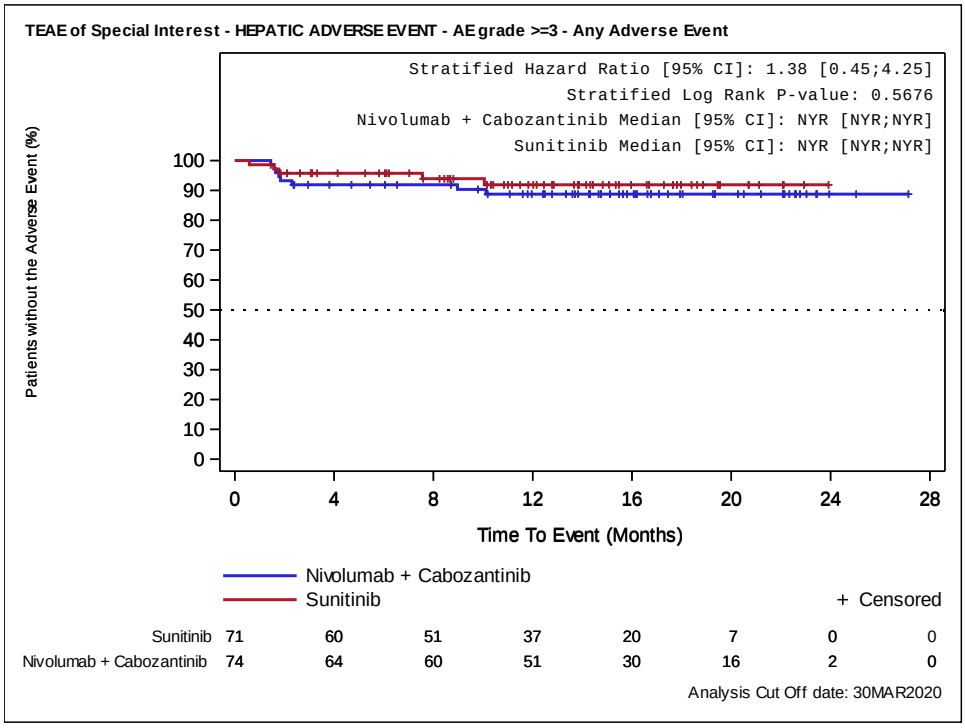


Abbildung 355: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) von besonderem Interesse (Hepatische Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D1

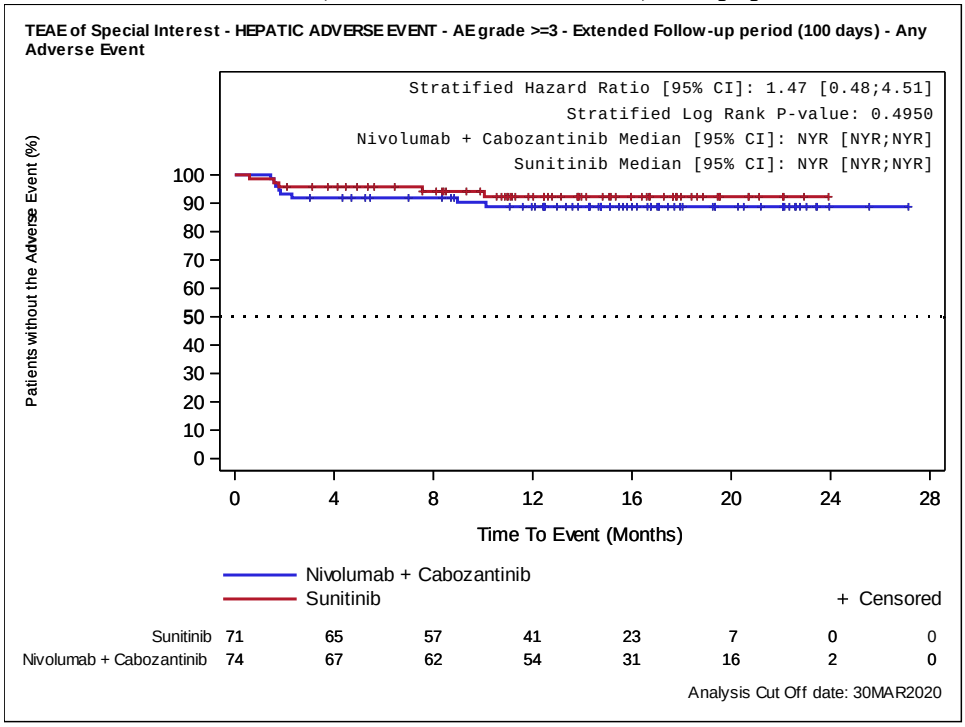


Abbildung 356: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) von besonderem Interesse (Hepatische Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D1

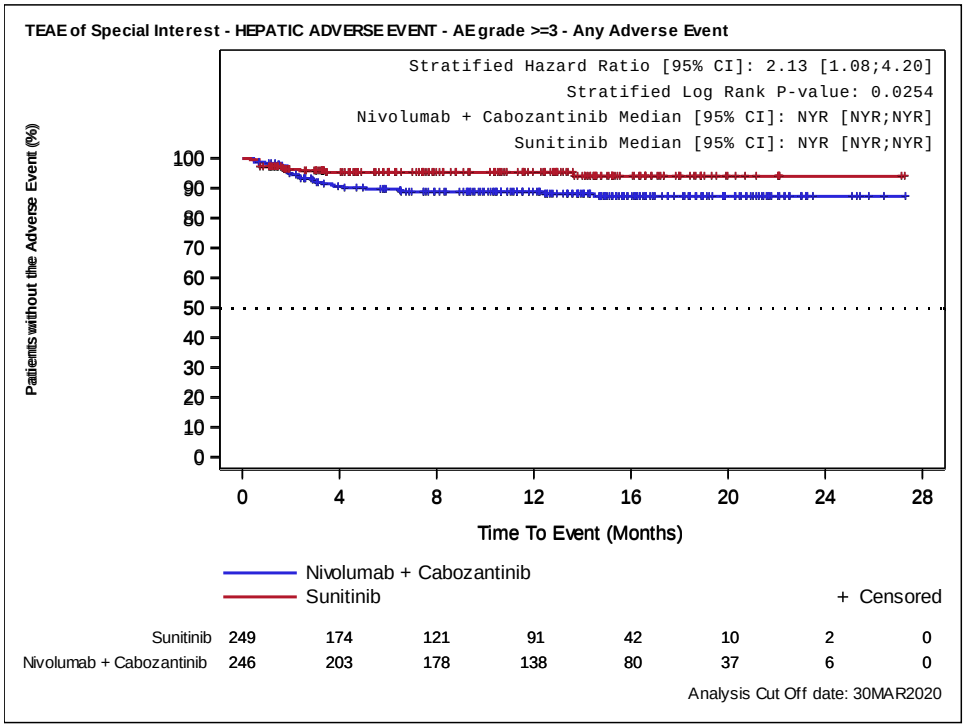


Abbildung 357: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) von besonderem Interesse (Hepatische Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D2

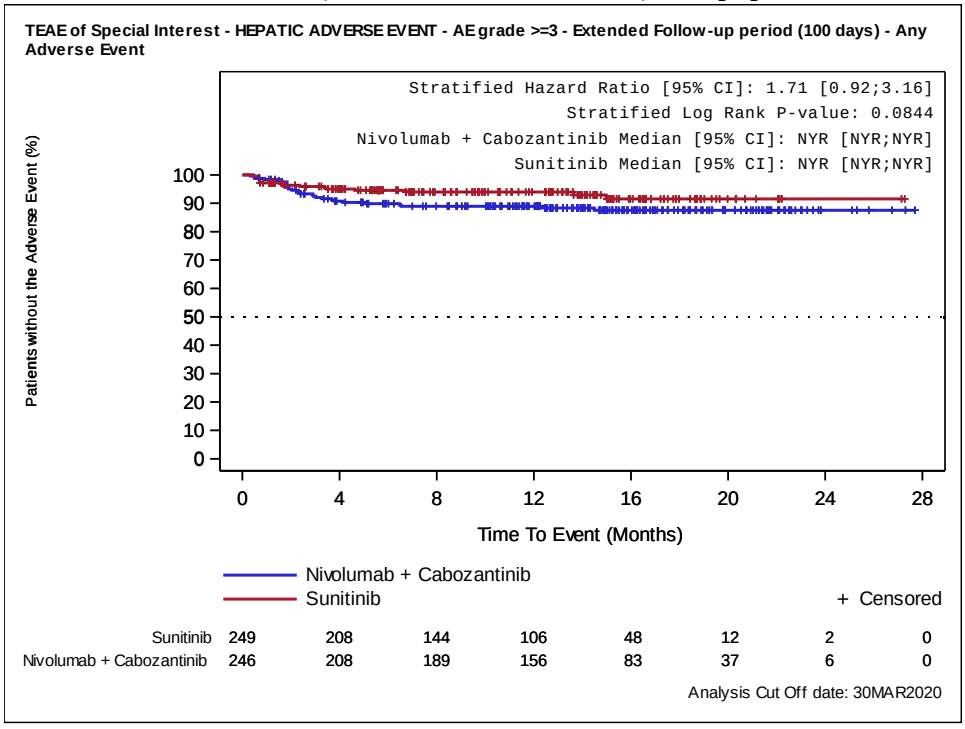


Abbildung 358: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) von besonderem Interesse (Hepatische Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D2

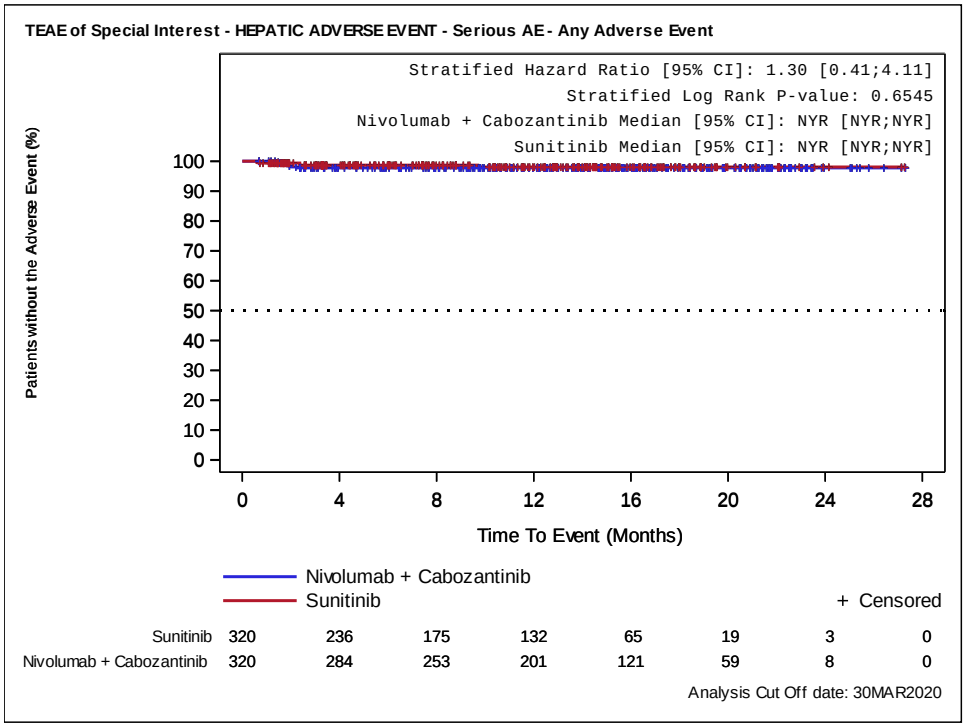


Abbildung 359: Kaplan-Meier-Plot für schwerwiegende UE von besonderem Interesse (Hepatische Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Gesamtpopulation

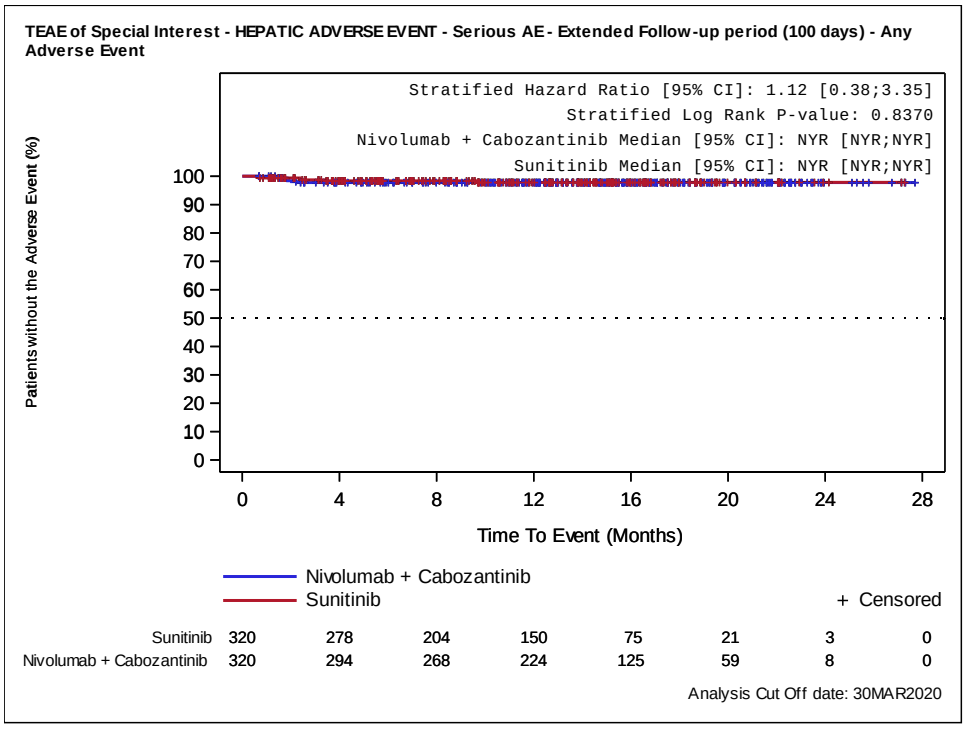


Abbildung 360: Kaplan-Meier-Plot für schwerwiegende UE von besonderem Interesse (Hepatische Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Gesamtpopulation

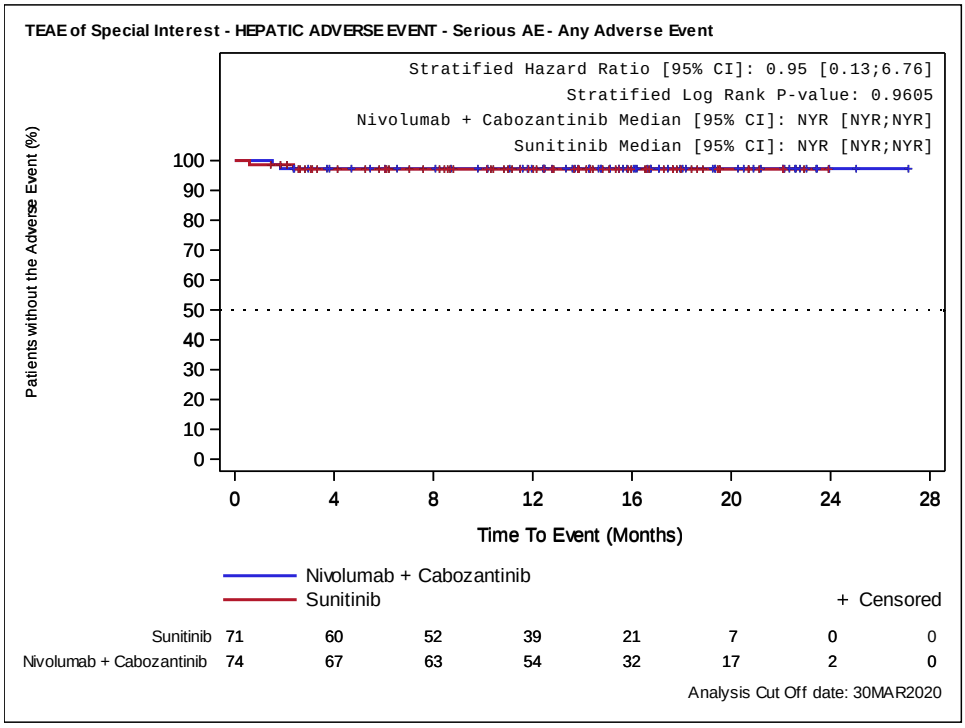


Abbildung 361: Kaplan-Meier-Plot für schwerwiegende UE von besonderem Interesse (Hepatische Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D1

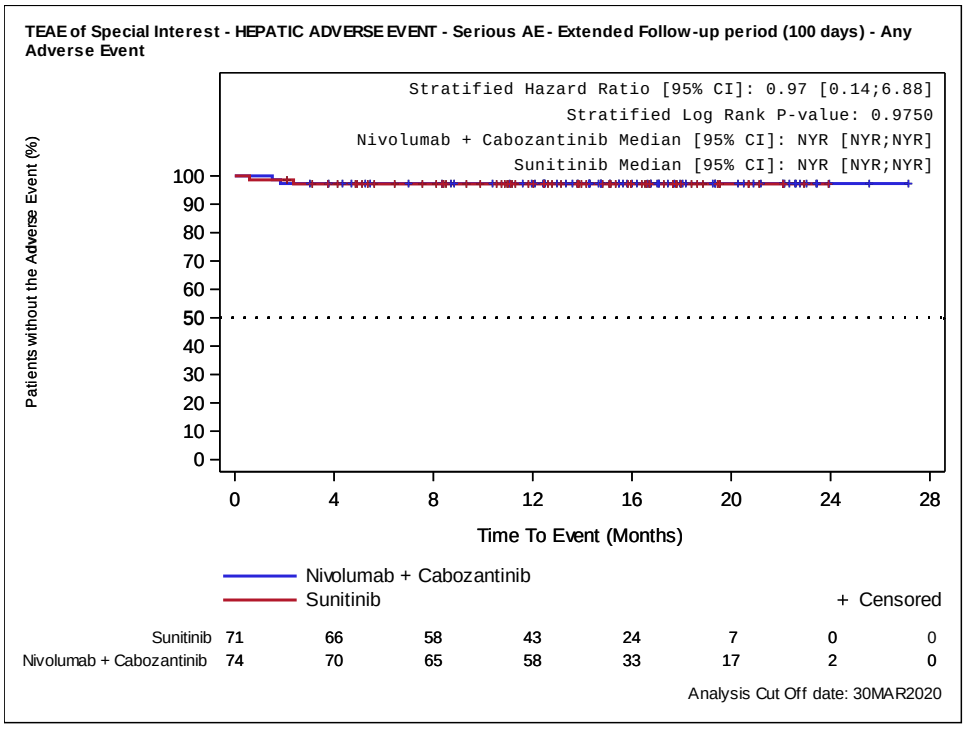


Abbildung 362: Kaplan-Meier-Plot für schwerwiegende UE von besonderem Interesse (Hepatische Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D1

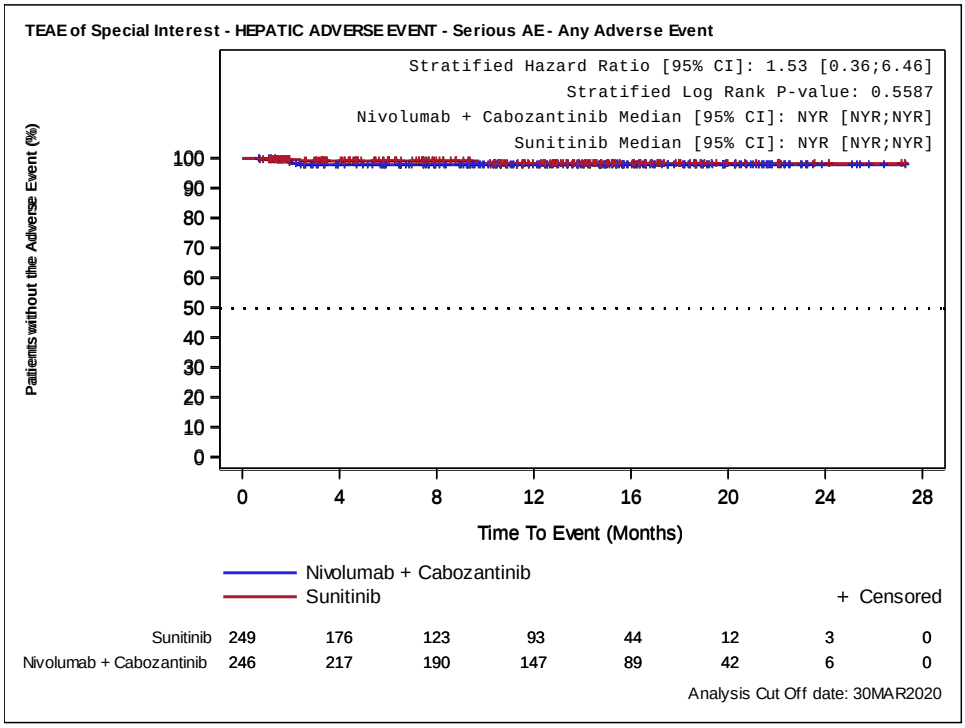


Abbildung 363: Kaplan-Meier-Plot für schwerwiegende UE von besonderem Interesse (Hepatische Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D2

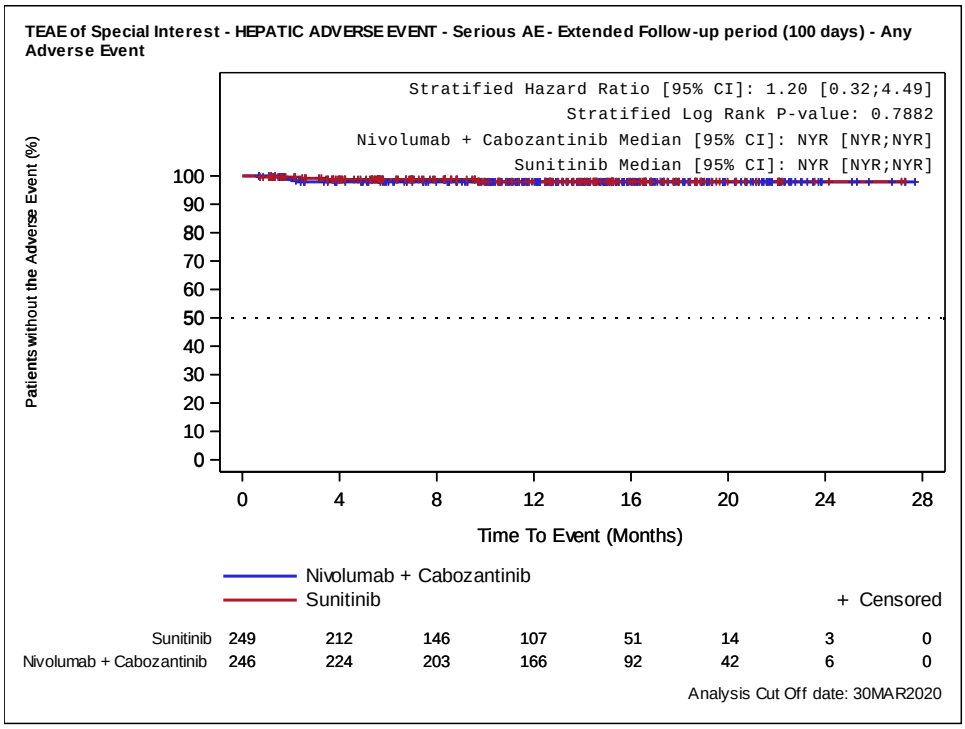


Abbildung 364: Kaplan-Meier-Plot für schwerwiegende UE von besonderem Interesse (Hepatische Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D2

Tabelle 4-173: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Überempfindlichkeits-/ Infusionsreaktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie/ Datenschnitt	Cabozantinib+Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
CheckMate 9ER (CA2099ER)								
Datenschnitt 30.03.2020, Sicherheits-Population								
Nachverfolgungsperiode: 30 Tage								
Gesamtpopulation								
Alle UE	320	11 (3,4)	n.e. [n.e.; n.e.]	320	6 (1,9)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,3877	1,56 [0,57; 4,28]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	320	0 (0,0)	n.e. [n.e.; n.e.]	320	2 (0,6)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,0976	<0,01 [<0,01; n.b.]
Schwerwiegende UE	320	1 (0,3)	n.e. [n.e.; n.e.]	320	2 (0,6)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,4559	0,41 [0,04; 4,66]
Subpopulation D1								
Alle UE	74	3 (4,1)	n.e. [n.e.; n.e.]	71	1 (1,4)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,3627	2,74 [0,28; 26,40]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	74	0 (0,0)	n.e. [n.e.; n.e.]	71	0 (0,0)	n.e. [n.e.; n.e.]	-	n.b. [n.b.; n.b.]
Schwerwiegende UE	74	0 (0,0)	n.e. [n.e.; n.e.]	71	0 (0,0)	n.e. [n.e.; n.e.]	-	n.b. [n.b.; n.b.]
Subpopulation D2								
Alle UE	246	8 (3,3)	n.e. [n.e.; n.e.]	249	5 (2,0)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,6349	1,32 [0,42; 4,13]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	246	0 (0,0)	n.e. [n.e.; n.e.]	249	2 (0,8)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,0976	<0,01 [<0,01; n.b.]
Schwerwiegende UE	246	1 (0,4)	n.e. [n.e.; n.e.]	249	2 (0,8)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,4559	0,41 [0,04; 4,66]
Nachverfolgungsperiode: 100 Tage								
Gesamtpopulation								
Alle UE	320	11 (3,4)	n.e. [n.e.; n.e.]	320	7 (2,2)	n.e. [n.e.; n.e.]	1,40 [0,54; 3,66]	0,4857
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	320	0 (0,0)	n.e. [n.e.; n.e.]	320	2 (0,6)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,1495	<0,01 [<0,01; n.b.]
Schwerwiegende UE	320	1 (0,3)	n.e. [n.e.; n.e.]	320	2 (0,6)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,5536	0,49 [0,04; 5,43]
Subpopulation D1								
Alle UE	74	3 (4,1)	n.e. [n.e.; n.e.]	71	1 (1,4)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,3579	2,77 [0,29; 26,65]

Studie/ Datenschnitt	Cabozantinib+Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	74	0 (0,0)	n.e. [n.e.; n.e.]	71	0 (0,0)	n.e. [n.e.; n.e.]	-	n.b. [n.b.; n.b.]
Schwerwiegende UE	74	0 (0,0)	n.e. [n.e.; n.e.]	71	0 (0,0)	n.e. [n.e.; n.e.]	-	n.b. [n.b.; n.b.]
Subpopulation D2								
Alle UE	246	8 (3,3)	n.e. [n.e.; n.e.]	249	6 (2,4)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,7691	1,17 [0,40; 3,44]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	246	0 (0,0)	n.e. [n.e.; n.e.]	249	2 (0,8)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,1495	<0,01 [<0,01; n.b.]
Schwerwiegende UE	246	1 (0,4)	n.e. [n.e.; n.e.]	249	2 (0,8)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,5536	0,49 [0,04; 5,43]

[1]: Median und 95 % KI wurden mittels eines unstratifizierten Produkt-Limit-Schätzer-Überlebensmodell geschätzt.

[2]: Der P-Wert basiert auf einem stratifizierten Log-Rank-Test nach IMDC-Prognose-Risiko-Score (0, 1 – 2, 3 –6), PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt) und Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für die Gesamtpopulation) bzw. nach PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt) und Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für Subpopulation D1) bzw. nach IMDC-Prognose-Risiko-Score (1 – 2, 3 –6), PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt) und Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für Subpopulation D2).

[3]: Die Hazard Ratio basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate), stratifiziert nach dem prognostischen IMDC-Risiko-Score (0, 1 – 2, 3 – 6), der PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 % versus < 1 %, unbestimmt) und der Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt), wie im IRT eingegeben (für die Gesamtpopulation) bzw. nach PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt) und Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für Subpopulation D1) bzw. nach IMDC-Prognose-Risiko-Score (1 – 2, 3 –6), PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt) und Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für Subpopulation D2) und war relativ zur Sunitinib-Gruppe mit < 1 zugunsten der Cabozantinib + Nivolumab-Gruppe.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; n.e.: nicht erreicht.; UE: Unerwünschtes Ereignis;

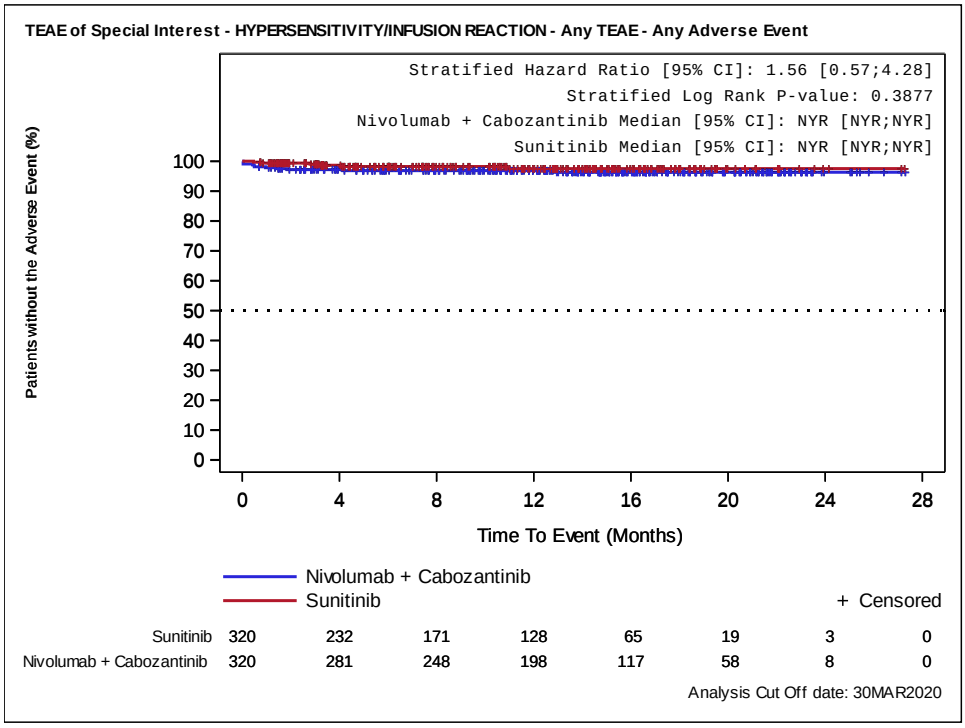


Abbildung 365: Kaplan-Meier-Plot für alle UE von besonderem Interesse (Überempfindlichkeits-/ Infusionsreaktion) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Gesamtpopulation

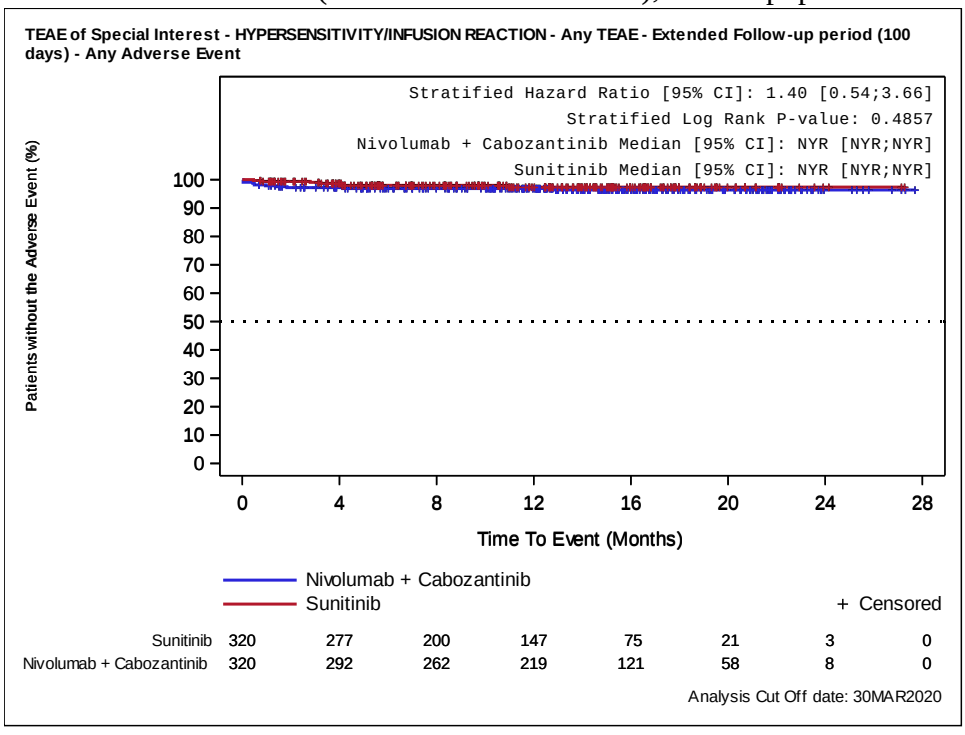


Abbildung 366: Kaplan-Meier-Plot für alle UE von besonderem Interesse (Überempfindlichkeits-/ Infusionsreaktion) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Gesamtpopulation

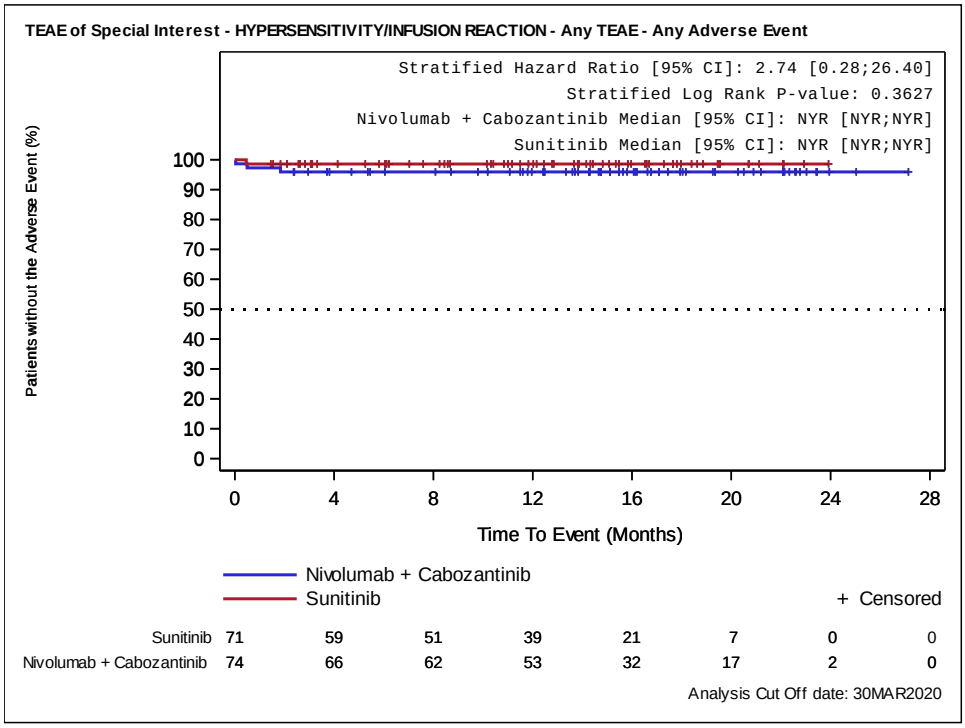


Abbildung 367: Kaplan-Meier-Plot für alle UE von besonderem Interesse (Überempfindlichkeits-/ Infusionsreaktion) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D1

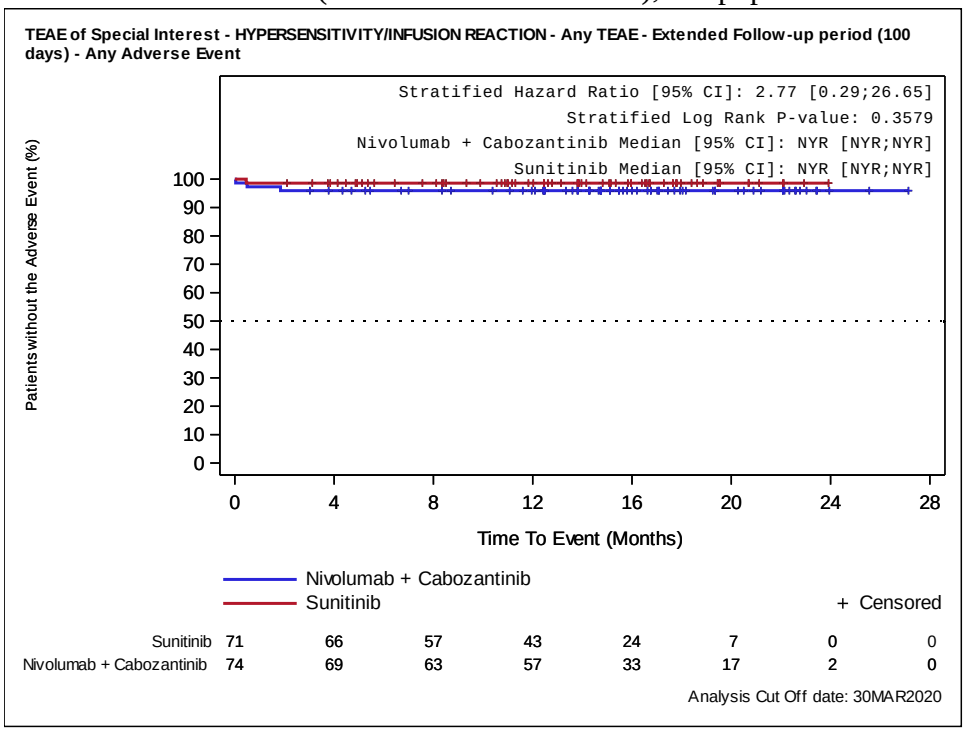


Abbildung 368: Kaplan-Meier-Plot für alle UE von besonderem Interesse (Überempfindlichkeits-/ Infusionsreaktion) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D1

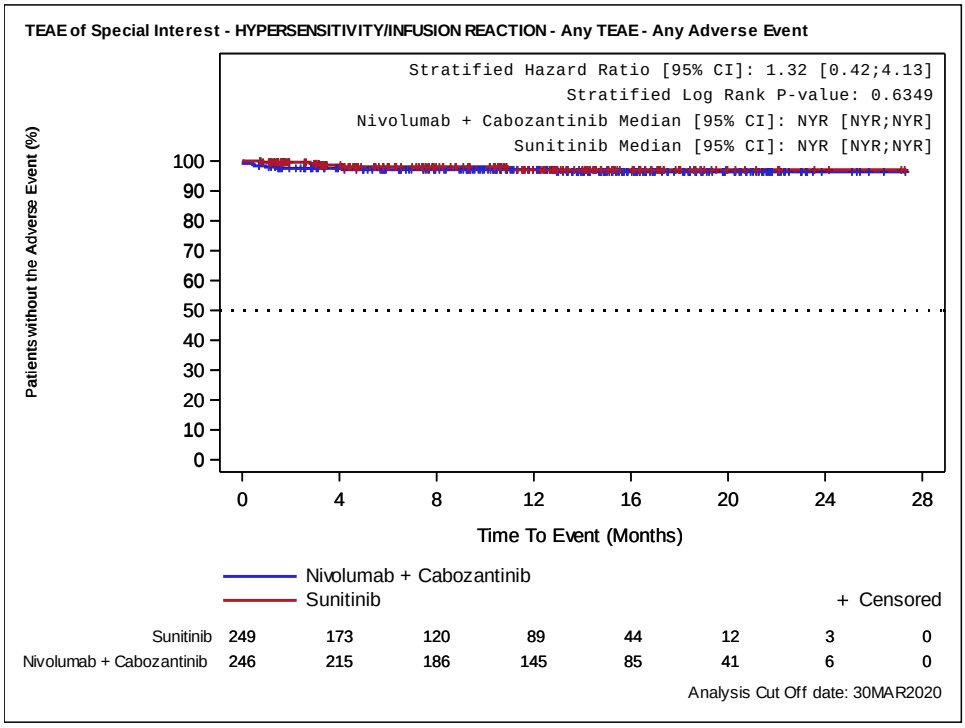


Abbildung 369: Kaplan-Meier-Plot für alle UE von besonderem Interesse (Überempfindlichkeits-/ Infusionsreaktion) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D2

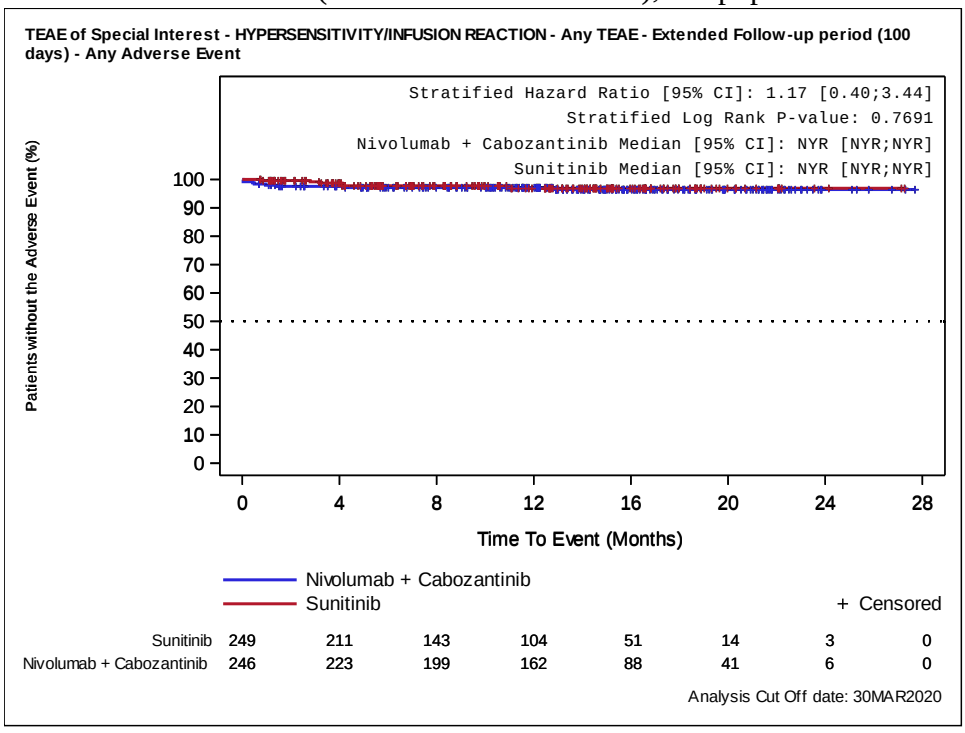


Abbildung 370: Kaplan-Meier-Plot für alle UE von besonderem Interesse (Überempfindlichkeits-/ Infusionsreaktion) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D2

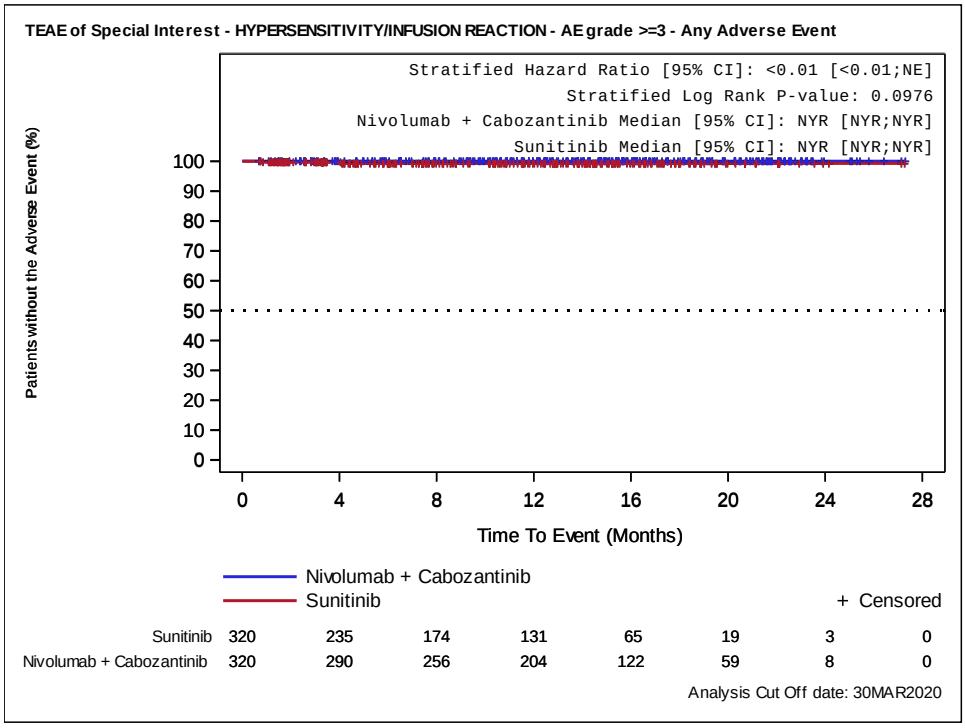


Abbildung 371: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) von besonderem Interesse (Überempfindlichkeits-/ Infusionsreaktion) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Gesamtpopulation

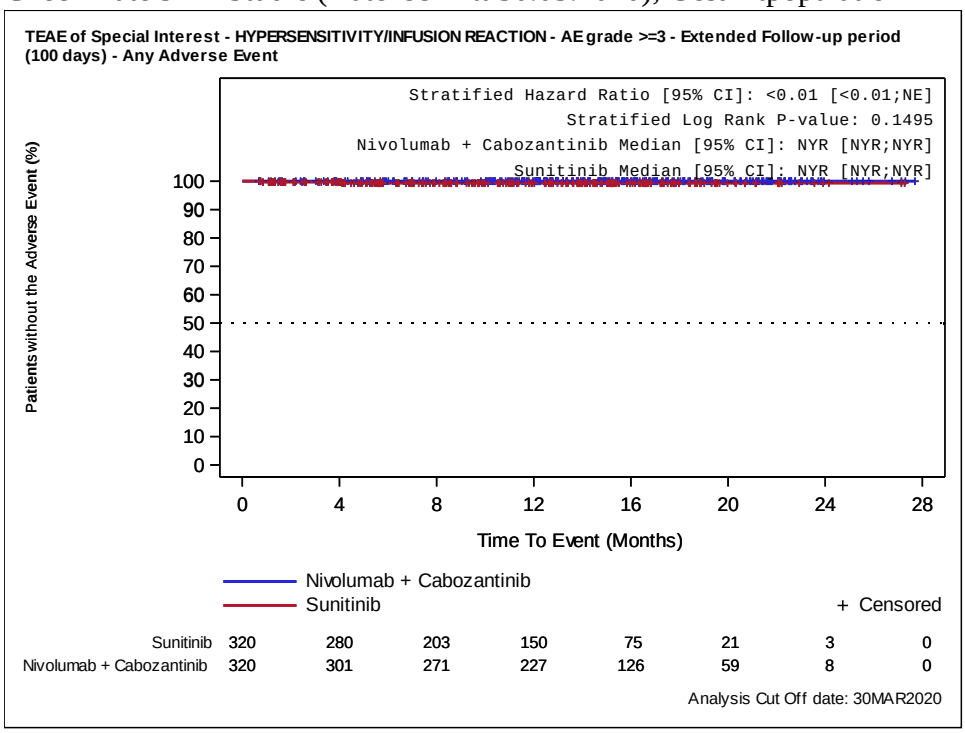


Abbildung 372: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) von besonderem Interesse (Überempfindlichkeits-/ Infusionsreaktion) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Gesamtpopulation

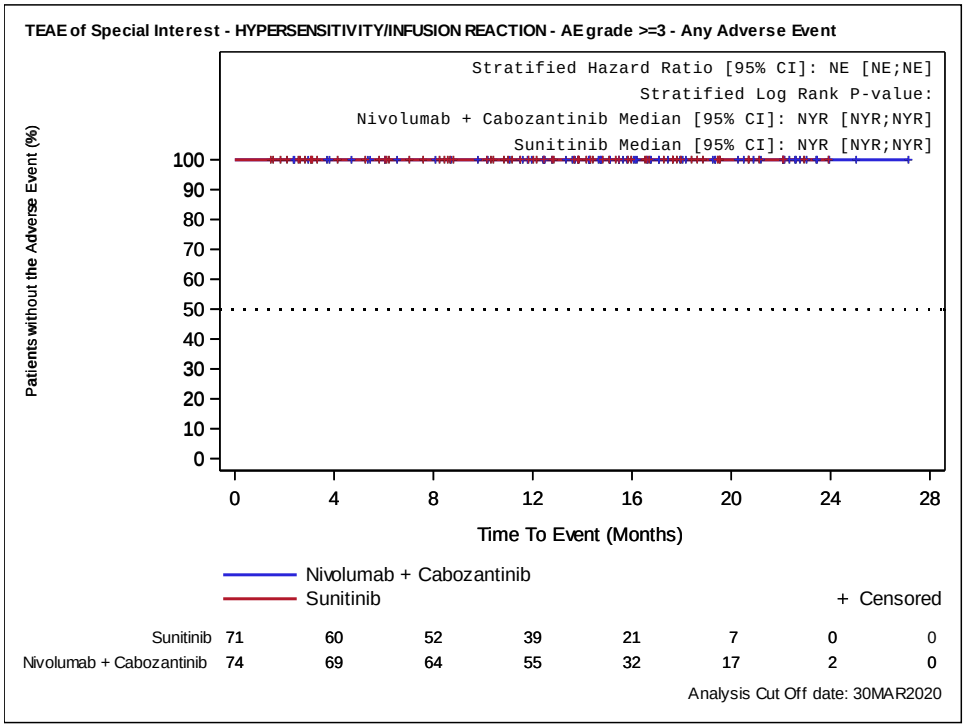


Abbildung 373: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) von besonderem Interesse (Überempfindlichkeits-/ Infusionsreaktion) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D1

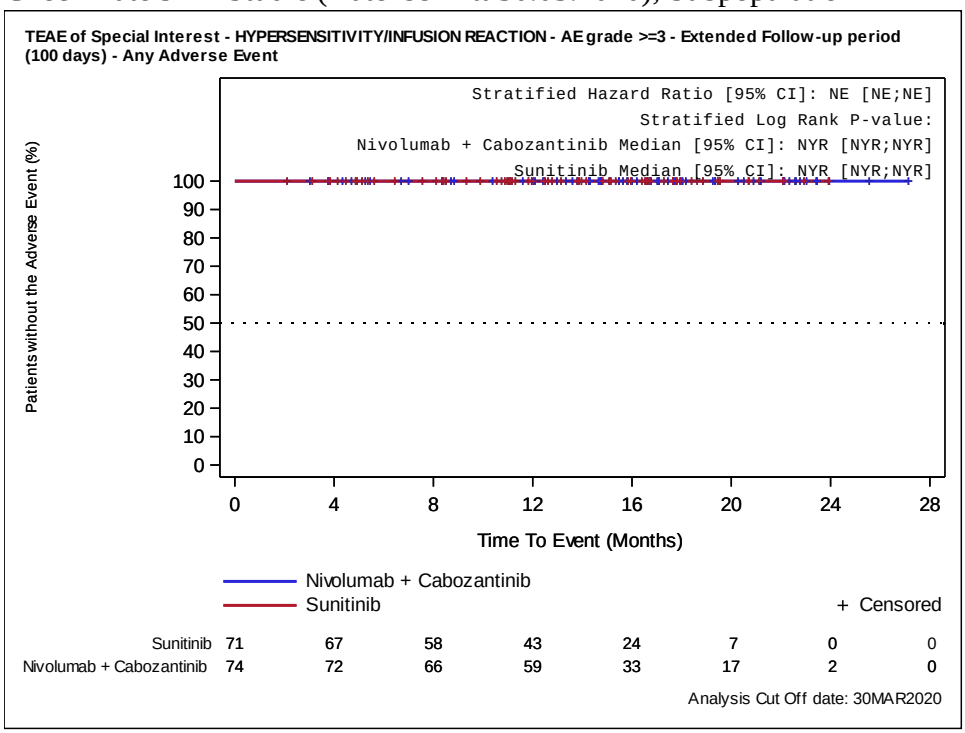


Abbildung 374: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) von besonderem Interesse (Überempfindlichkeits-/ Infusionsreaktion) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D1

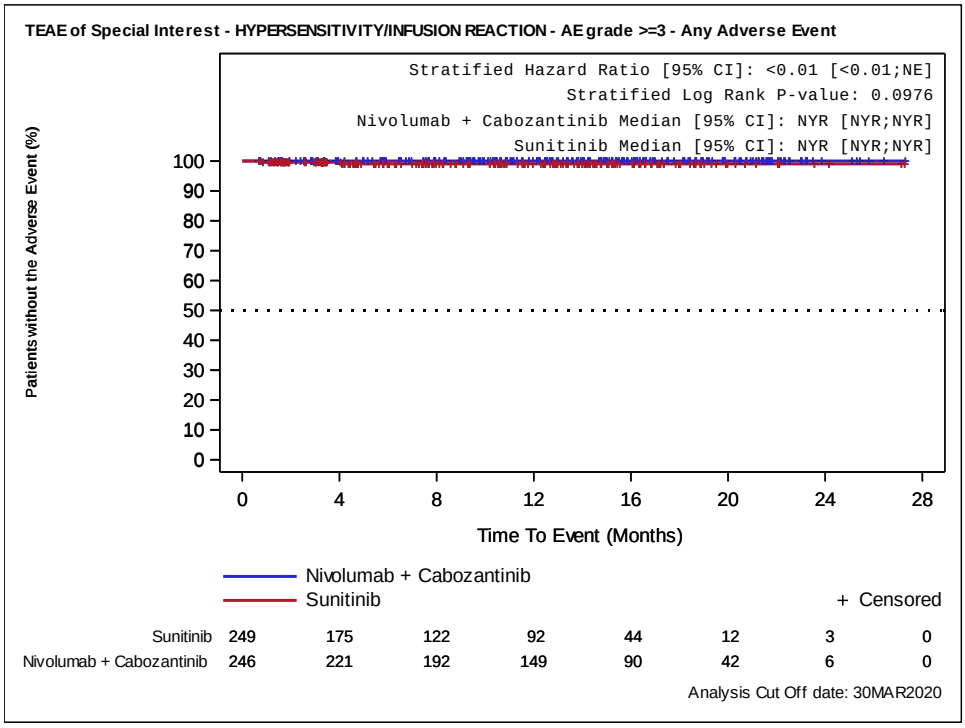


Abbildung 375: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) von besonderem Interesse (Überempfindlichkeits-/ Infusionsreaktion) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D2

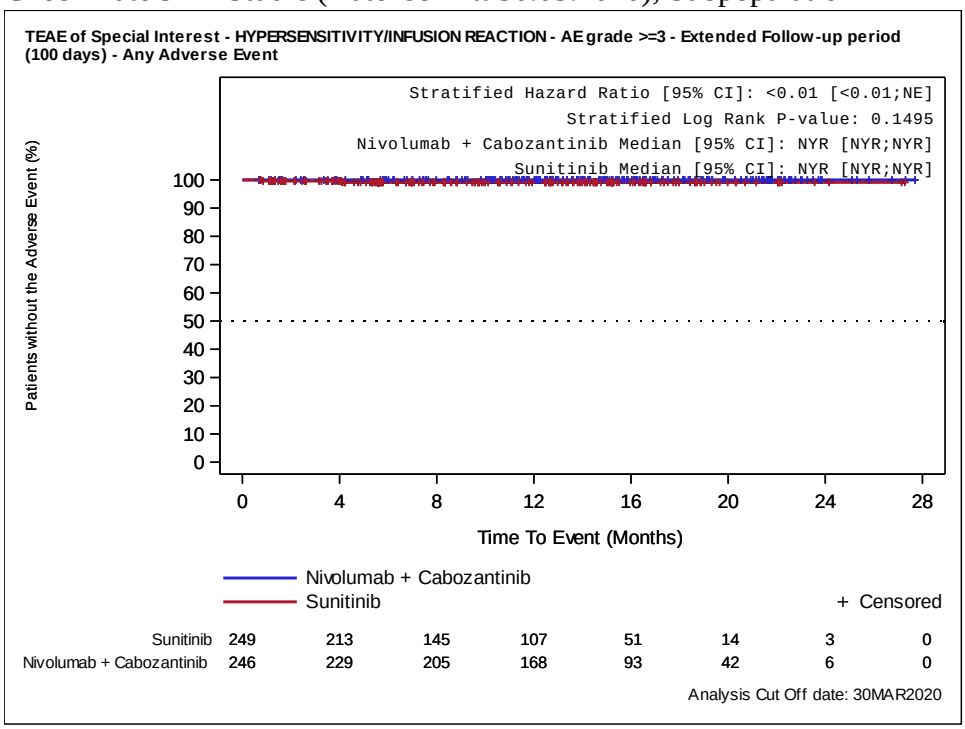


Abbildung 376: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) von besonderem Interesse (Überempfindlichkeits-/ Infusionsreaktion) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D2

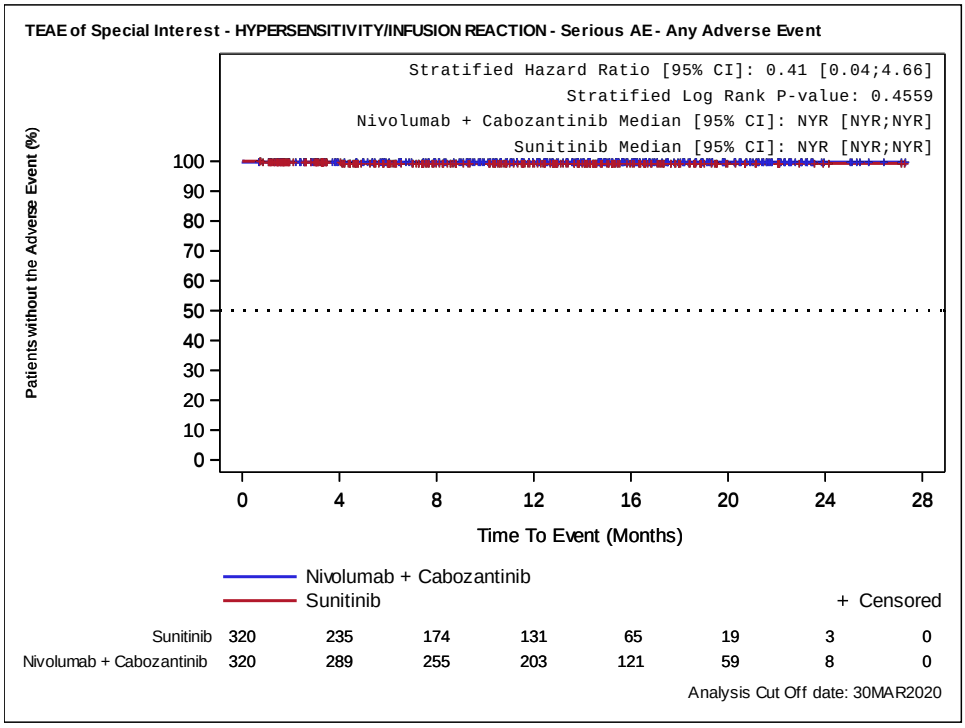


Abbildung 377: Kaplan-Meier-Plot für schwerwiegende UE von besonderem Interesse (Überempfindlichkeits-/ Infusionsreaktion) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Gesamtpopulation

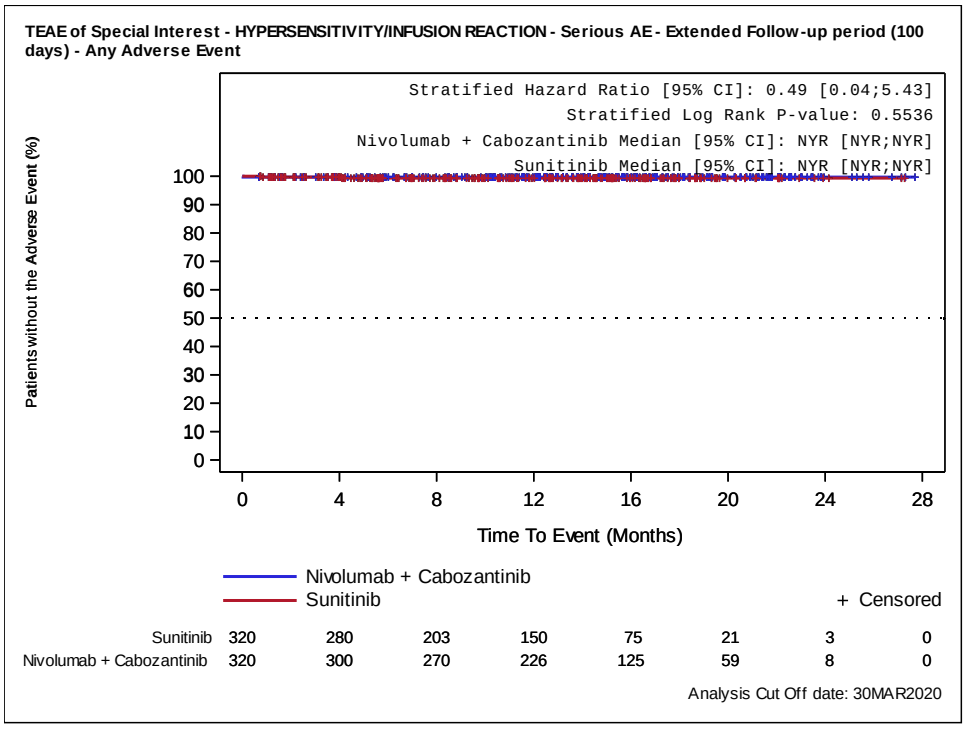


Abbildung 378: Kaplan-Meier-Plot für schwerwiegende UE von besonderem Interesse (Überempfindlichkeits-/ Infusionsreaktion) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Gesamtpopulation

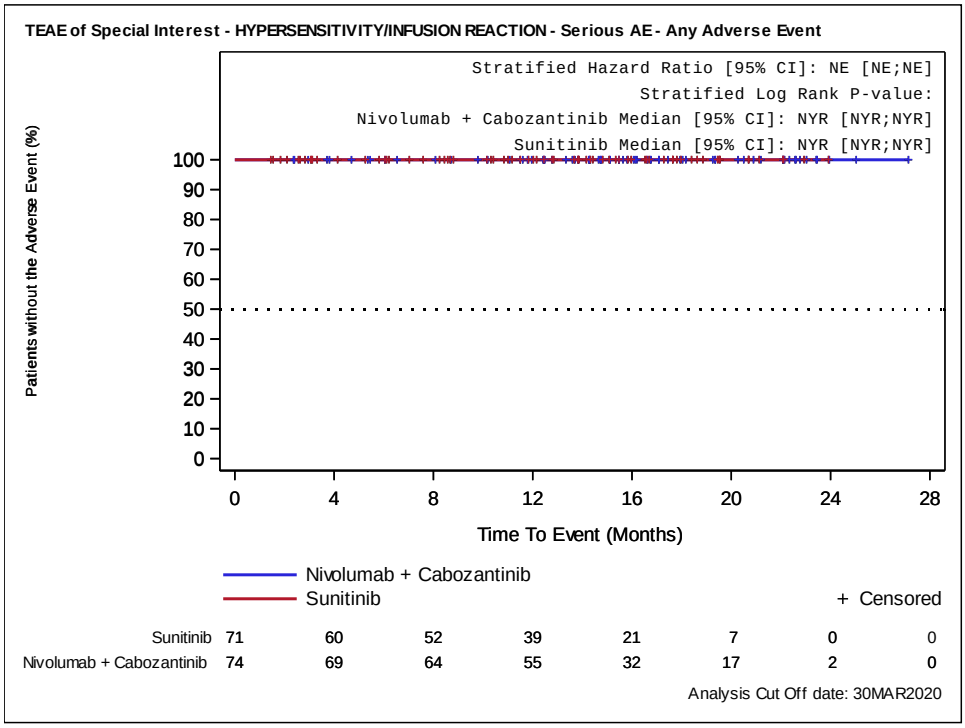


Abbildung 379: Kaplan-Meier-Plot für schwerwiegende UE von besonderem Interesse (Überempfindlichkeits-/ Infusionsreaktion) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D1

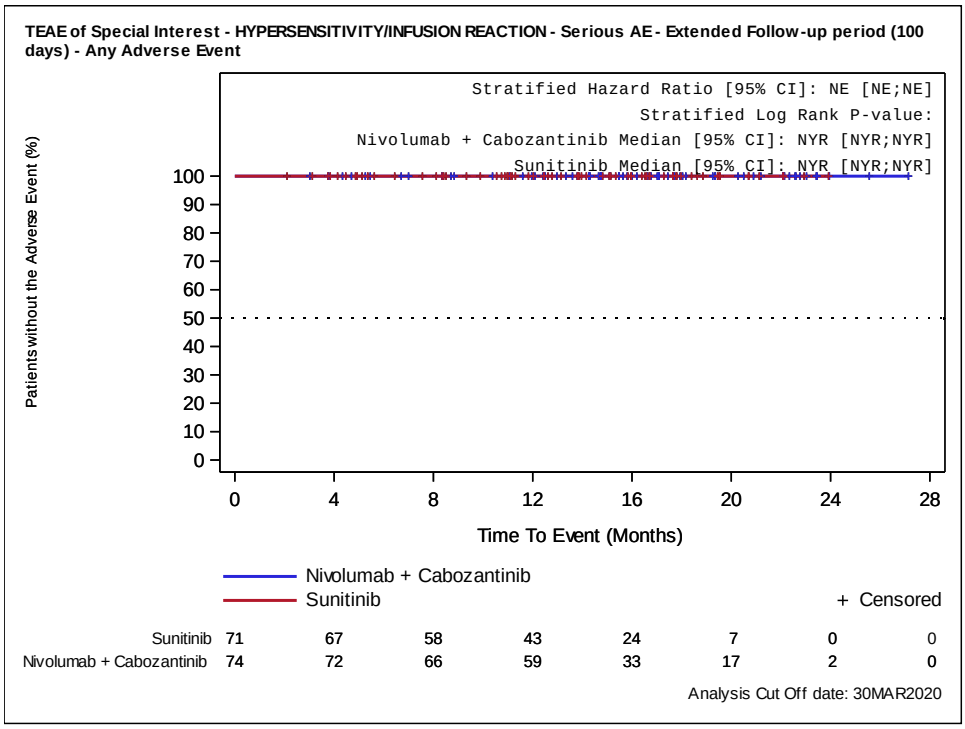


Abbildung 380: Kaplan-Meier-Plot für schwerwiegende UE von besonderem Interesse (Überempfindlichkeits-/ Infusionsreaktion) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D1

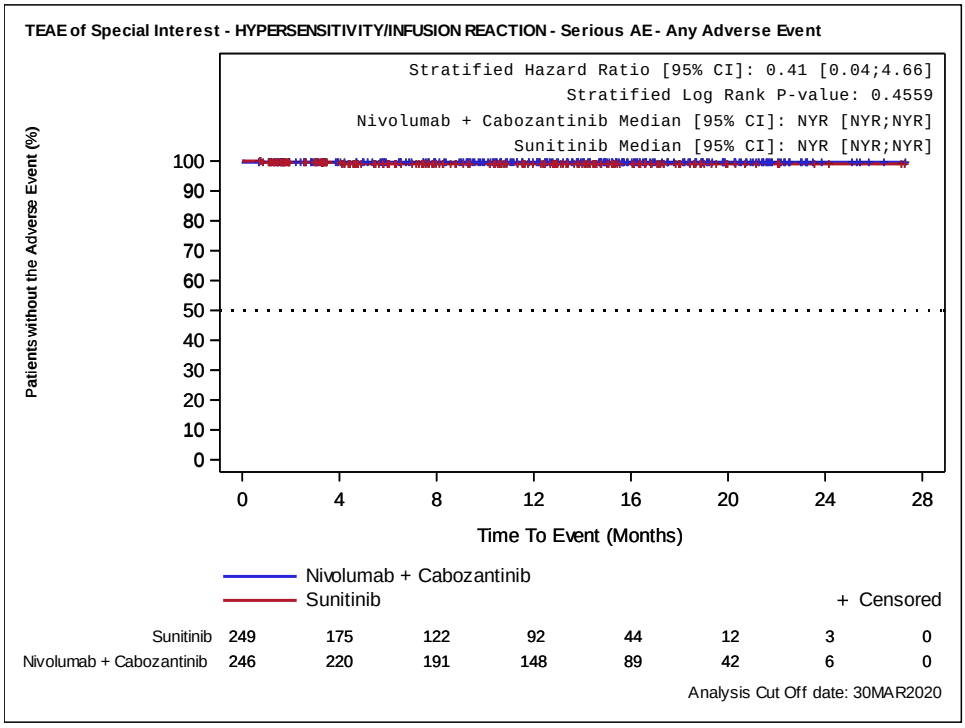


Abbildung 381: Kaplan-Meier-Plot für schwerwiegende UE von besonderem Interesse (Überempfindlichkeits-/ Infusionsreaktion) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D2

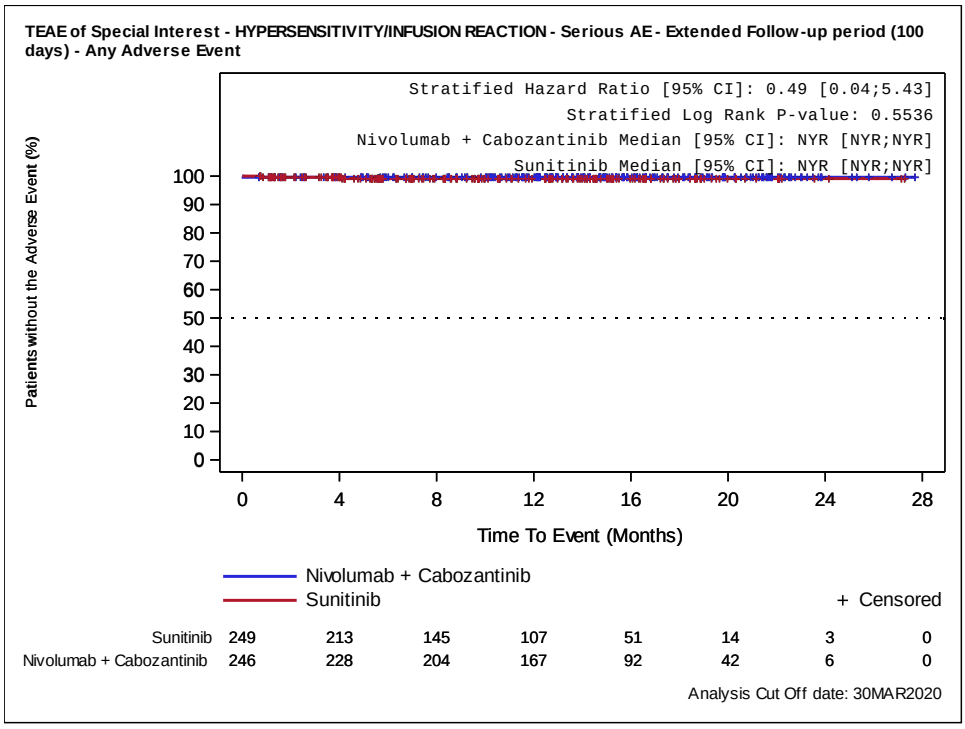


Abbildung 382: Kaplan-Meier-Plot für schwerwiegende UE von besonderem Interesse (Überempfindlichkeits-/ Infusionsreaktion) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D2

Tabelle 4-174: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Pulmonale Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie/ Datenschnitt	Cabozantinib+Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
CheckMate 9ER (CA2099ER)								
Datenschnitt 30.03.2020, Sicherheits-Population								
Nachverfolgungsperiode: 30 Tage								
Gesamtpopulation								
Alle UE	320	17 (5,3)	n.e. [n.e.; n.e.]	320	2 (0,6)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,0029	6,86 [1,58; 29,80]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	320	5 (1,6)	n.e. [n.e.; n.e.]	320	2 (0,6)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,4135	1,97 [0,38; 10,23]
Schwerwiegende UE	320	9 (2,8)	n.e. [n.e.; n.e.]	320	3 (0,9)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,0836	3,57 [0,77; 16,65]
Subpopulation D1								
Alle UE	74	2 (2,7)	n.e. [n.e.; n.e.]	71	0 (0,0)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,3184	>99,99 [<0,01; n.b.]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	74	1 (1,4)	n.e. [n.e.; n.e.]	71	0 (0,0)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,3865	>99,99 [<0,01; n.b.]
Schwerwiegende UE	74	2 (2,7)	n.e. [n.e.; n.e.]	71	0 (0,0)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,2649	>99,99 [<0,01; n.b.]
Subpopulation D2								
Alle UE	246	15 (6,1)	n.e. [n.e.; n.e.]	249	2 (0,8)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,0050	6,34 [1,45; 27,78]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	246	4 (1,6)	n.e. [n.e.; n.e.]	249	2 (0,8)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,5971	1,58 [0,29; 8,73]
Schwerwiegende UE	246	7 (2,8)	n.e. [n.e.; n.e.]	249	2 (0,8)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,1641	2,92 [0,60; 14,13]
Nachverfolgungsperiode: 100 Tage								
Gesamtpopulation								
Alle UE	320	17 (5,3)	n.e. [n.e.; n.e.]	320	3 (0,9)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,0047	4,95 [1,45; 16,93]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	320	5 (1,6)	n.e. [n.e.; n.e.]	320	2 (0,6)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,3720	2,08 [0,40; 10,73]
Schwerwiegende UE	320	9 (2,8)	n.e. [n.e.; n.e.]	320	3 (0,9)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,1630	2,47 [0,66; 9,14]
Subpopulation D1								
Alle UE	74	2 (2,7)	n.e. [n.e.; n.e.]	71	0 (0,0)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,2733	>99,99 [<0,01; n.b.]

Studie/ Datenschnitt	Cabozantinib+Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	74	1 (1,4)	n.e. [n.e.; n.e.]	71	0 (0,0)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,3865	>99,99 [<0,01; n.b.]
Schwerwiegende UE	74	2 (2,7)	n.e. [n.e.; n.e.]	71	0 (0,0)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,2649	>99,99 [<0,01; n.b.]
Subpopulation D2								
Alle UE	246	15 (6,1)	n.e. [n.e.; n.e.]	249	3 (1,2)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,0088	4,53 [1,31; 15,67]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	246	4 (1,6)	n.e. [n.e.; n.e.]	249	2 (0,8)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,5405	1,69 [0,31; 9,24]
Schwerwiegende UE	246	7 (2,8)	n.e. [n.e.; n.e.]	249	3 (1,2)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,2998	2.02 [0.52;7.82]

[1]: Median und 95 % KI wurden mittels eines unstratifizierten Produkt-Limit-Schätzer-Überlebensmodell geschätzt.

[2]: Der P-Wert basiert auf einem stratifizierten Log-Rank-Test nach IMDC-Prognose-Risiko-Score (0, 1 – 2, 3 –6), PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt) und Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für die Gesamtpopulation) bzw. nach PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt) und Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für Subpopulation D1) bzw. nach IMDC-Prognose-Risiko-Score (1 – 2, 3 –6), PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt) und Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für Subpopulation D2).

[3]: Die Hazard Ratio basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate), stratifiziert nach dem prognostischen IMDC-Risiko-Score (0, 1 – 2, 3 – 6), der PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 % versus < 1 %, unbestimmt) und der Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt), wie im IRT eingegeben (für die Gesamtpopulation) bzw. nach PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt) und Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für Subpopulation D1) bzw. nach IMDC-Prognose-Risiko-Score (1 – 2, 3 –6), PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt) und Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für Subpopulation D2) und war relativ zur Sunitinib-Gruppe mit < 1 zugunsten der Cabozantinib + Nivolumab-Gruppe.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; n.e.: nicht erreicht.; UE: Unerwünschtes Ereignis;

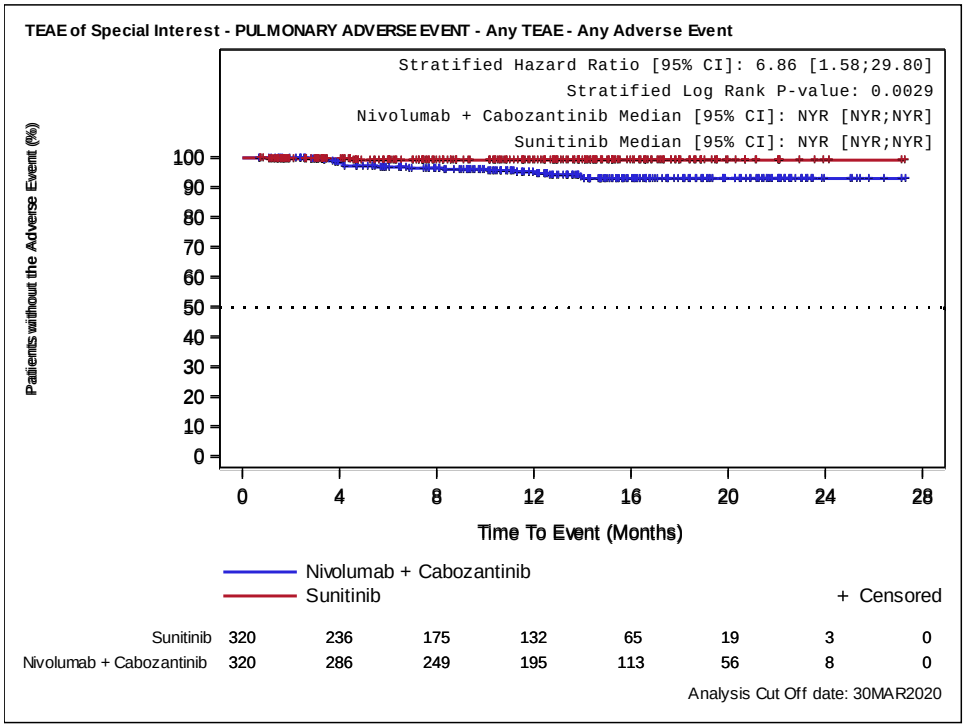


Abbildung 383: Kaplan-Meier-Plot für alle UE von besonderem Interesse (Pulmonale Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Gesamtpopulation

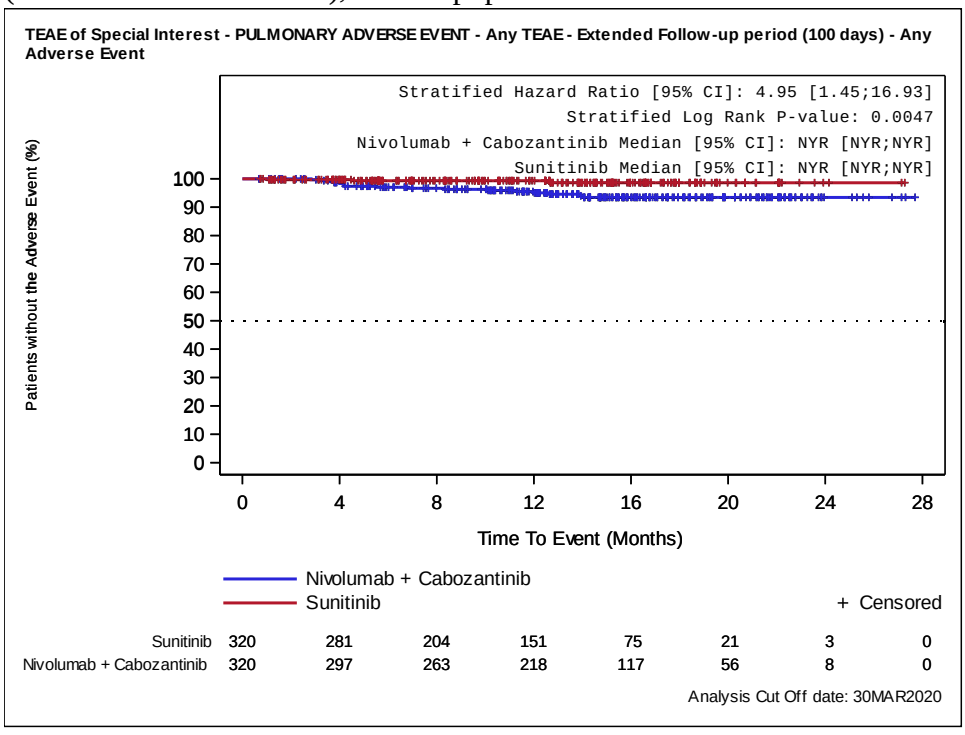
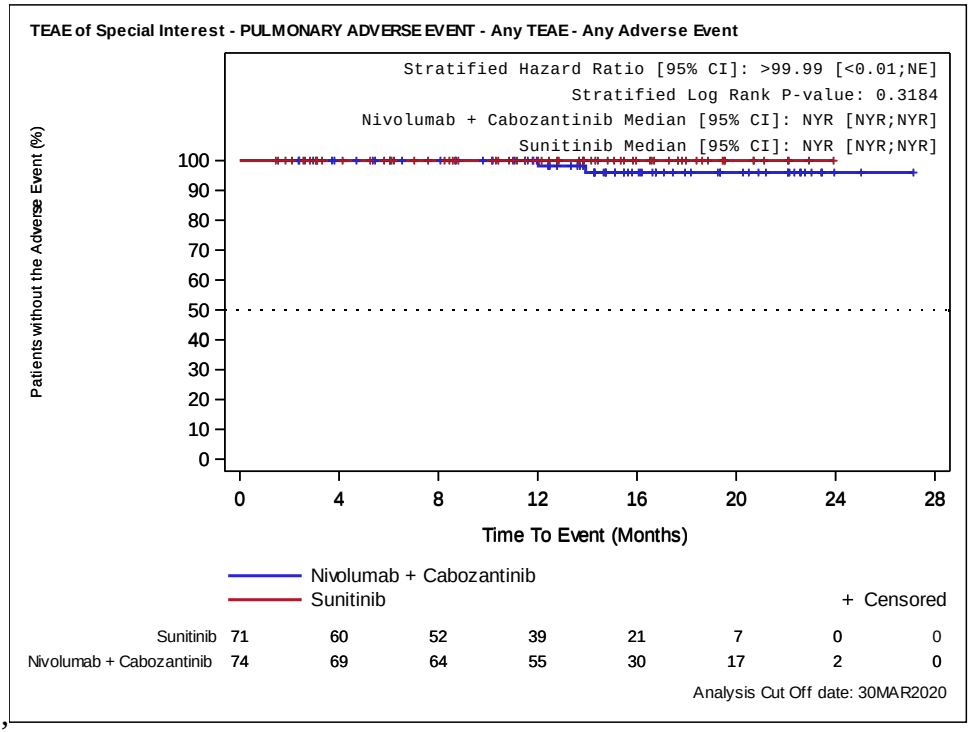


Abbildung 384: Kaplan-Meier-Plot für alle UE von besonderem Interesse (Pulmonale Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Gesamtpopulation



,

Abbildung 385: Kaplan-Meier-Plot für alle UE von besonderem Interesse (Pulmonale Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D1

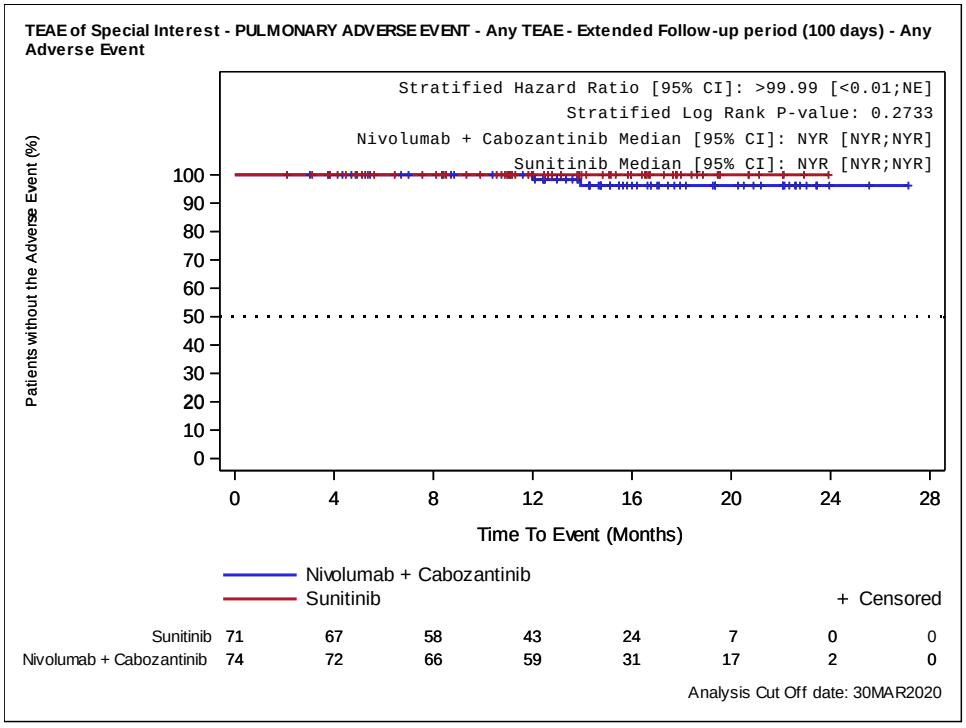


Abbildung 386: Kaplan-Meier-Plot für alle UE von besonderem Interesse (Pulmonale Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D1

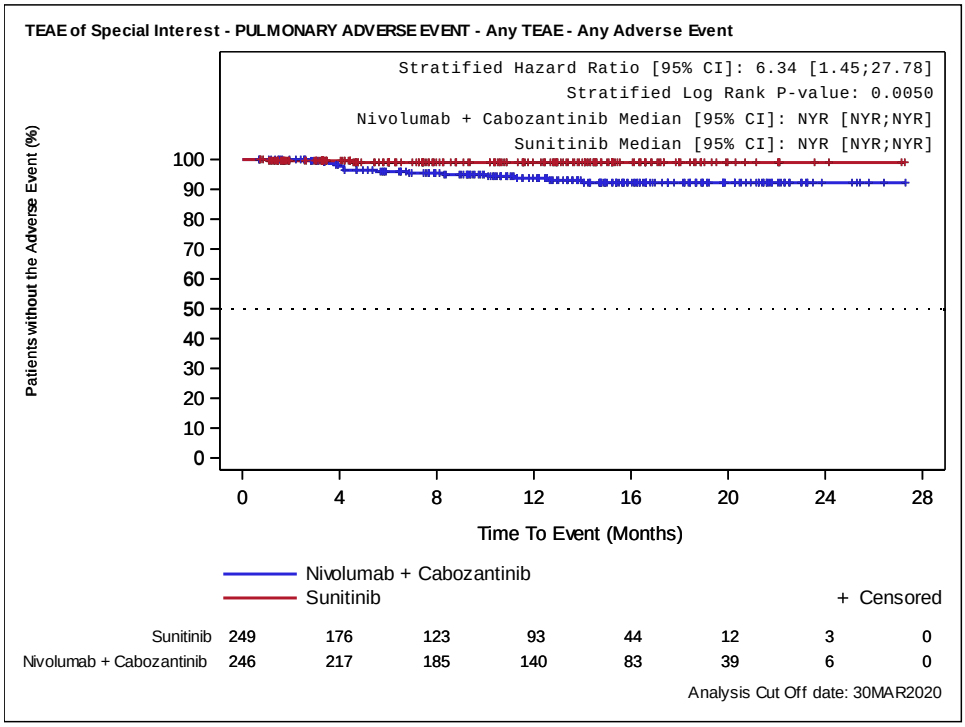


Abbildung 387: Kaplan-Meier-Plot für alle UE von besonderem Interesse (Pulmonale Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D2

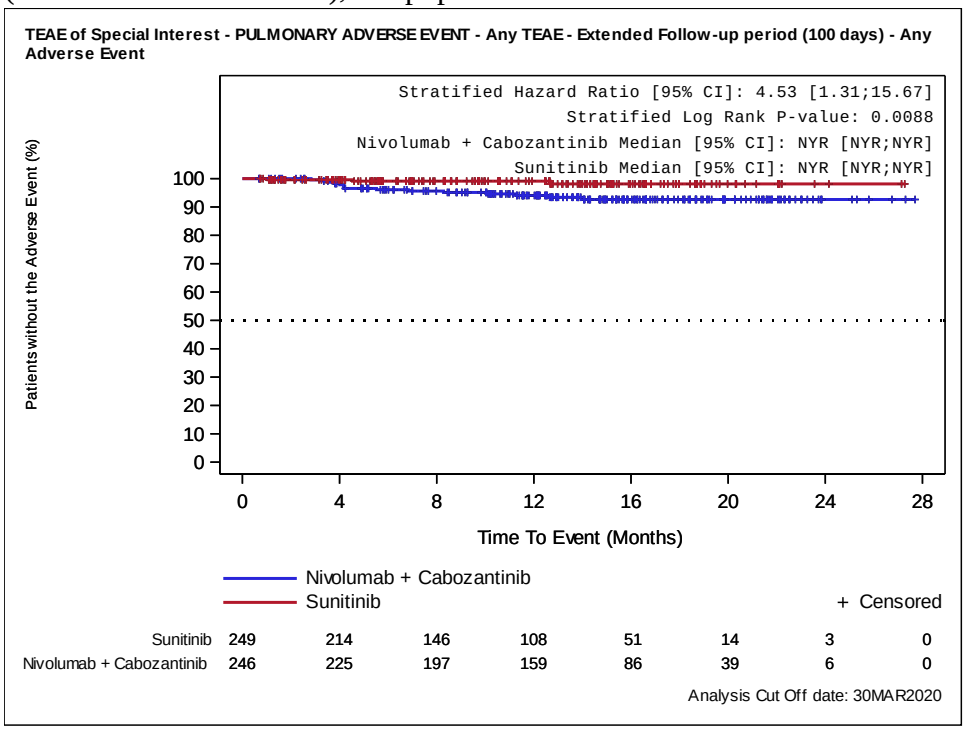


Abbildung 388: Kaplan-Meier-Plot für alle UE von besonderem Interesse (Pulmonale Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D2

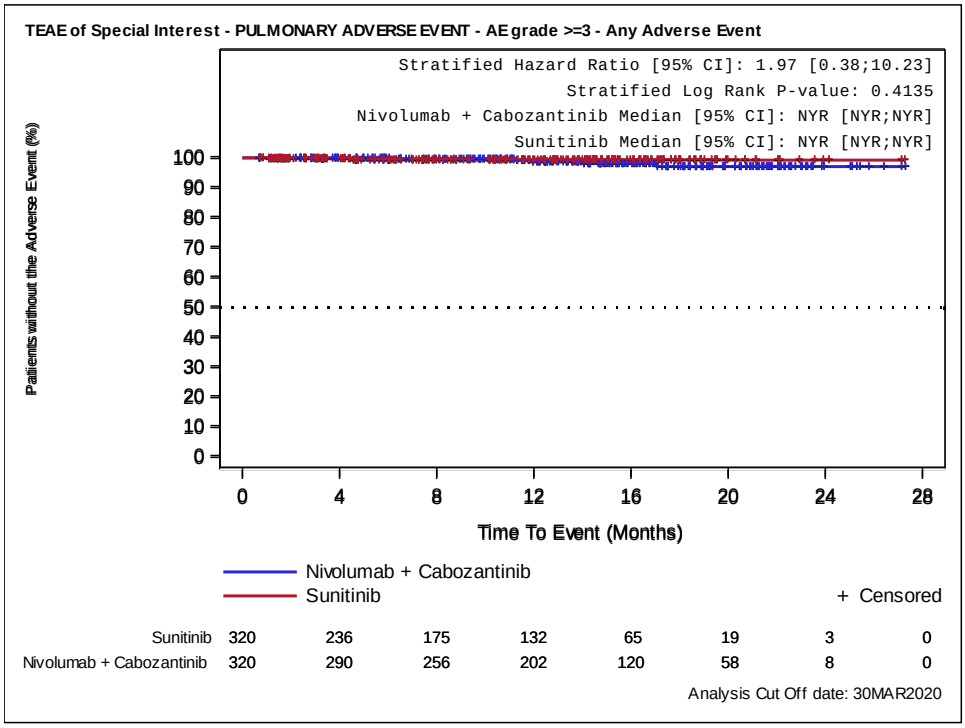


Abbildung 389: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) von besonderem Interesse (Pulmonale Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Gesamtpopulation

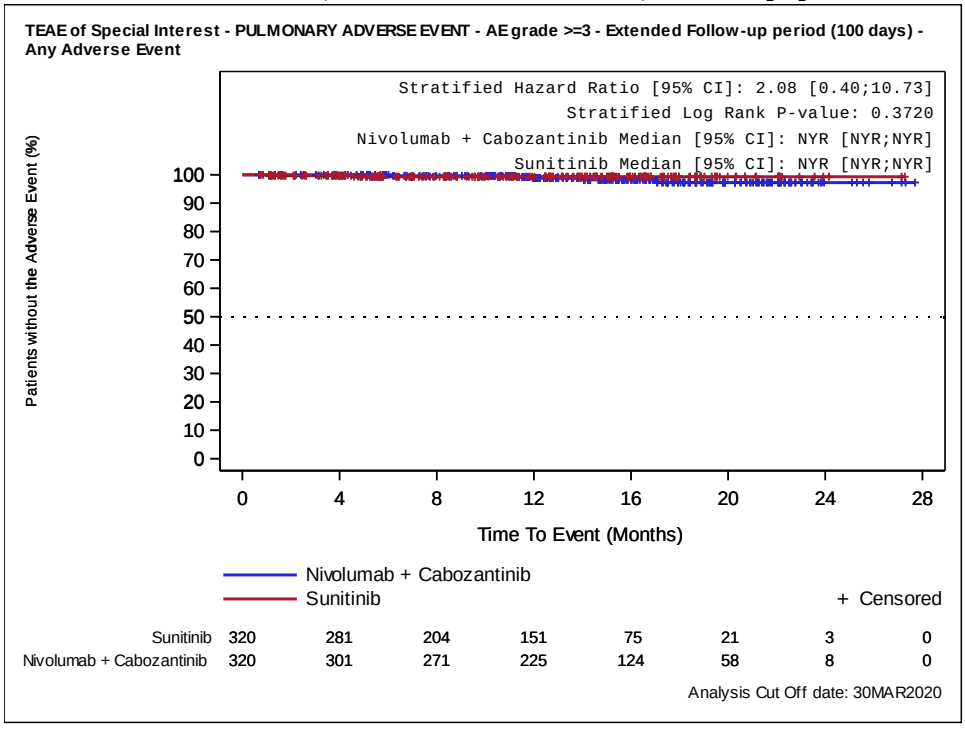


Abbildung 390: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) von besonderem Interesse (Pulmonale Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Gesamtpopulation

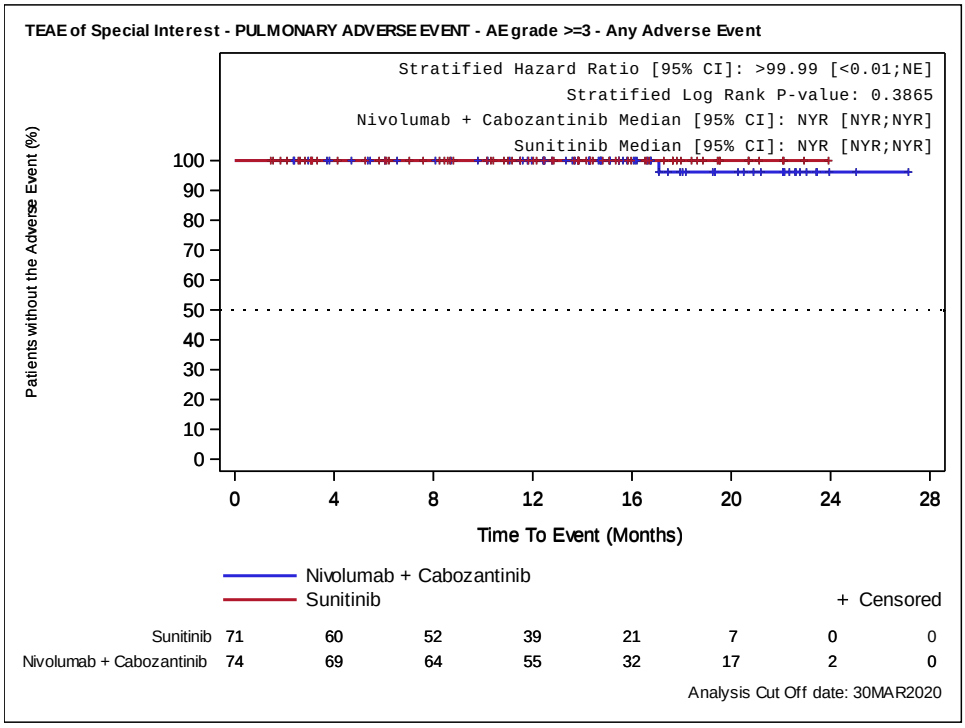


Abbildung 391: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) von besonderem Interesse (Pulmonale Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D1

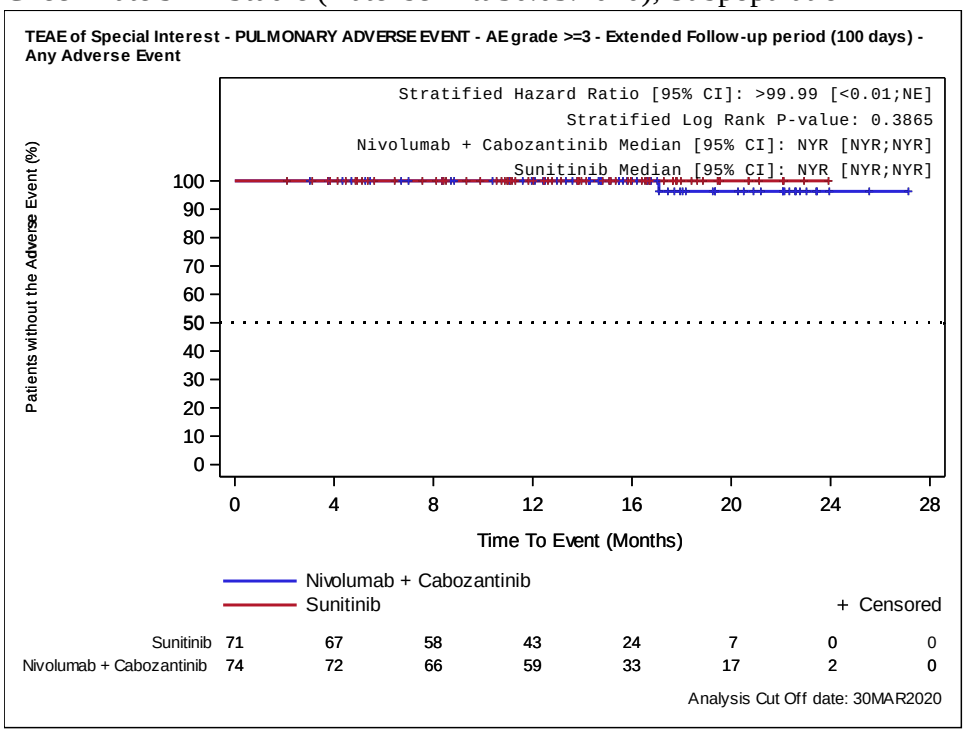


Abbildung 392: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) von besonderem Interesse (Pulmonale Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D1

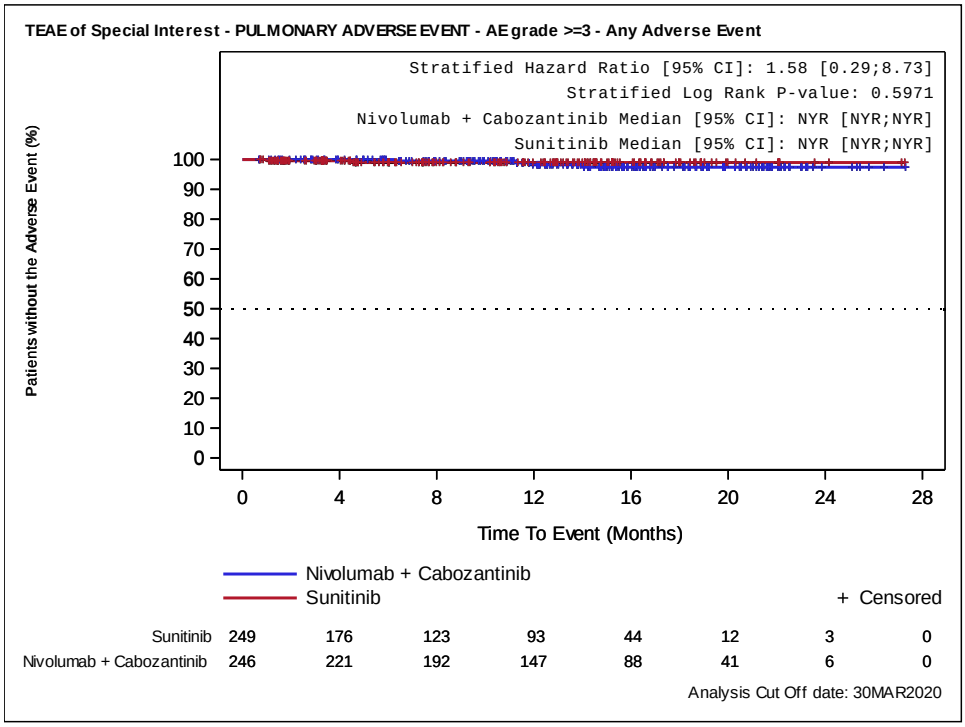


Abbildung 393: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) von besonderem Interesse (Pulmonale Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D2

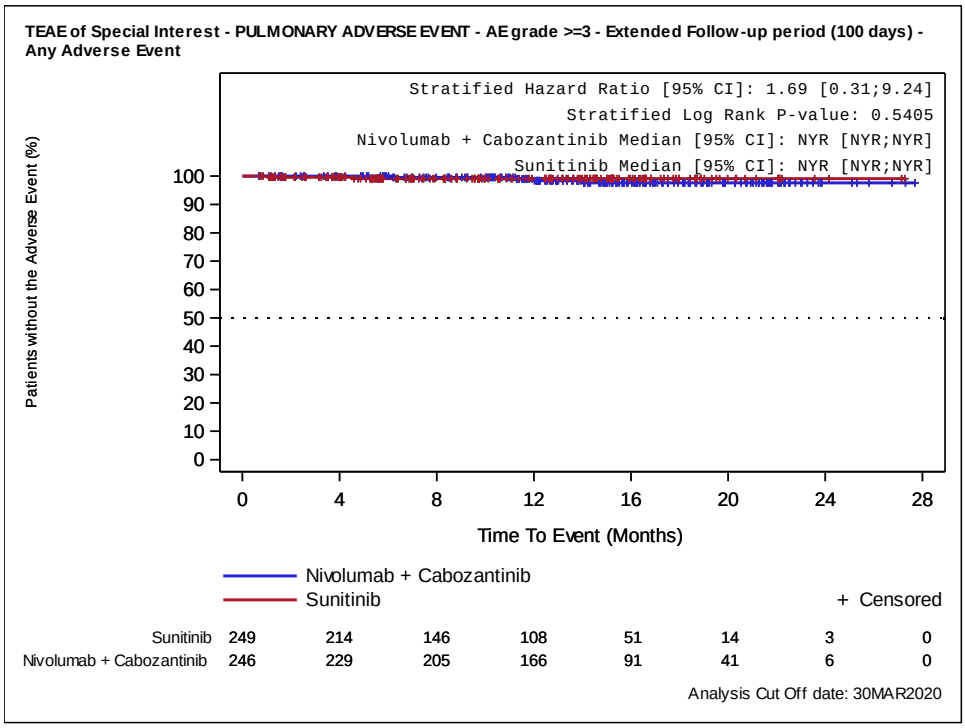


Abbildung 394: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) von besonderem Interesse (Pulmonale Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D2

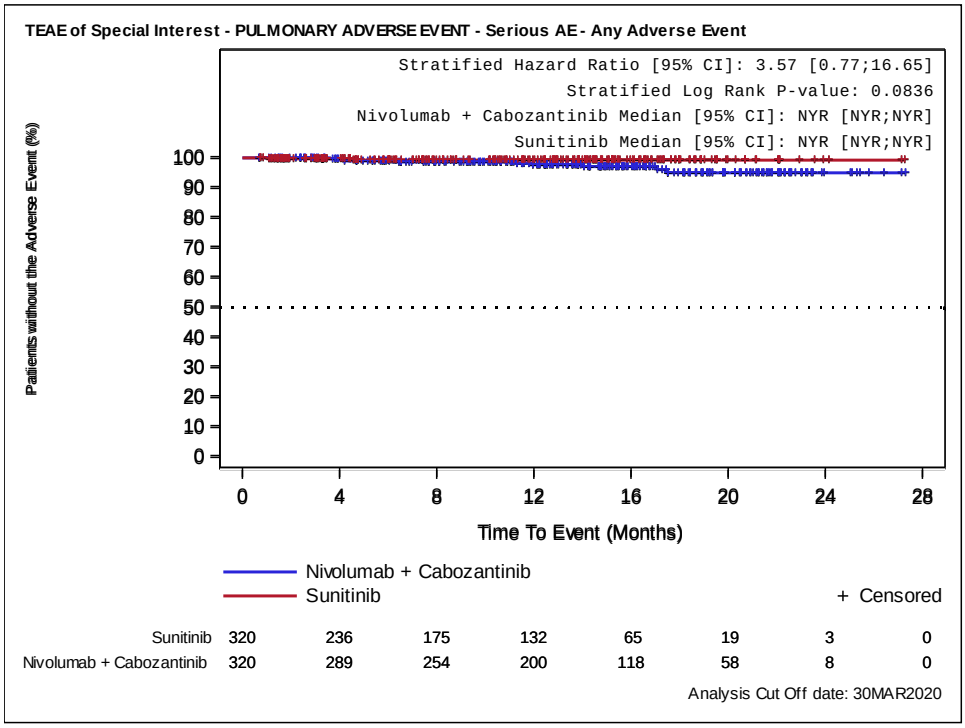


Abbildung 395: Kaplan-Meier-Plot für schwerwiegende UE von besonderem Interesse (Pulmonale Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Gesamtpopulation

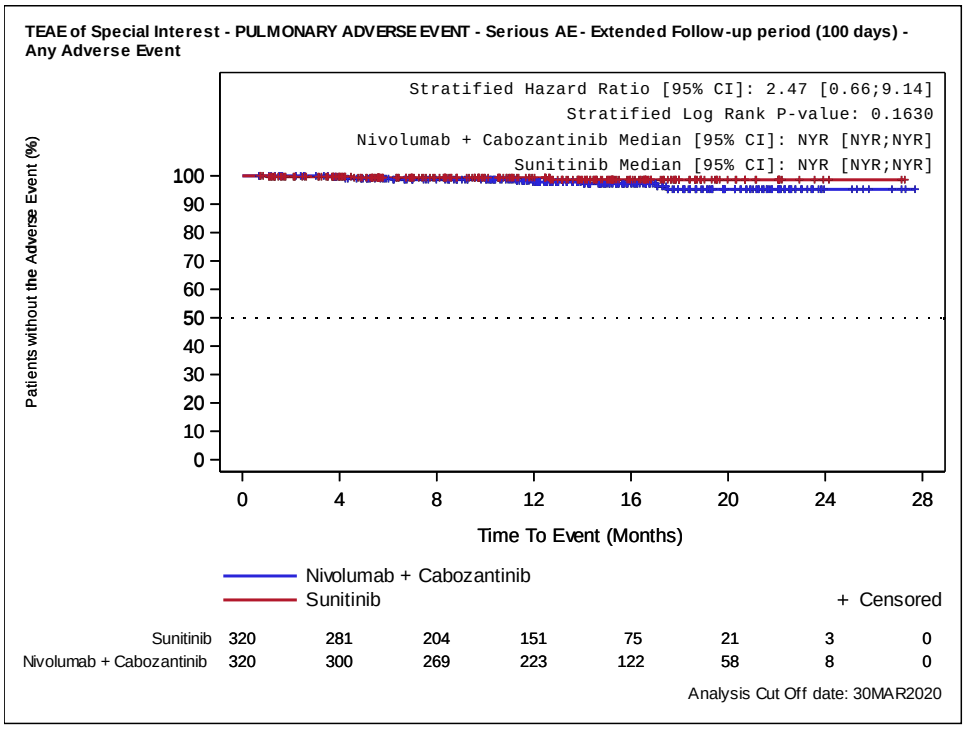


Abbildung 396: Kaplan-Meier-Plot für schwerwiegende UE von besonderem Interesse (Pulmonale Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Gesamtpopulation

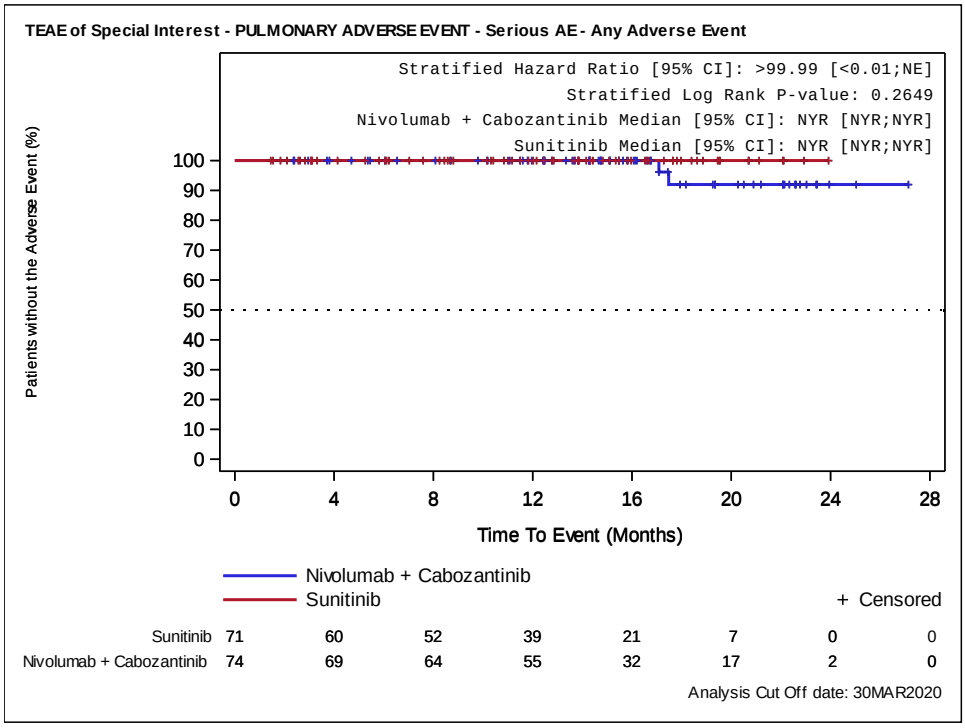


Abbildung 397: Kaplan-Meier-Plot für schwerwiegende UE von besonderem Interesse (Pulmonale Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D1

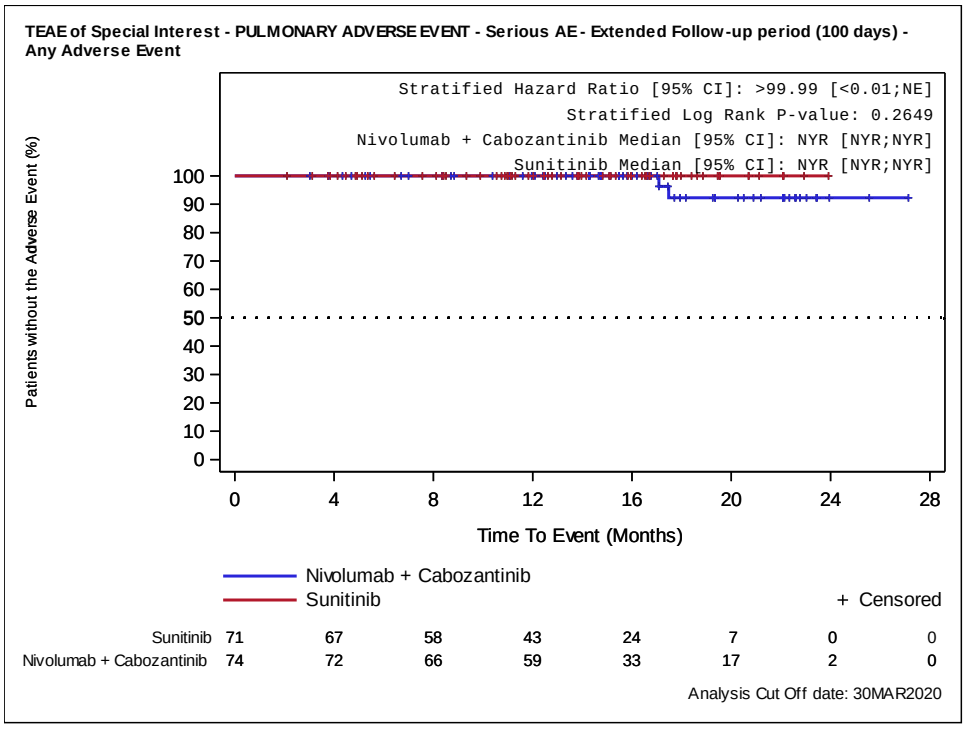


Abbildung 398: Kaplan-Meier-Plot für schwerwiegende UE von besonderem Interesse (Pulmonale Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D1

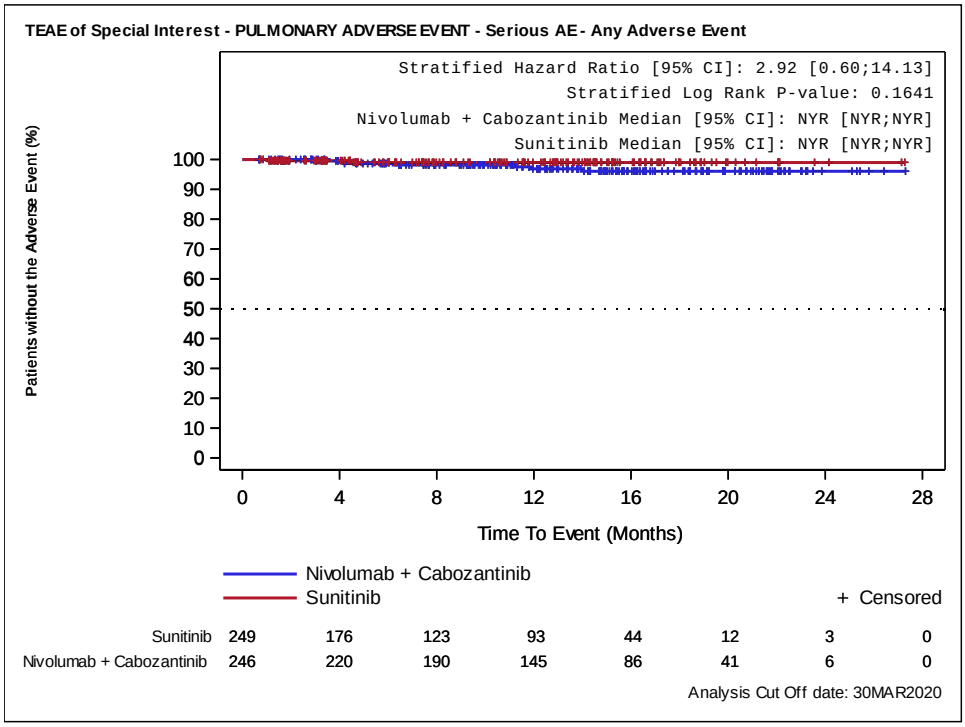


Abbildung 399: Kaplan-Meier-Plot für schwerwiegende UE von besonderem Interesse (Pulmonale Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D2

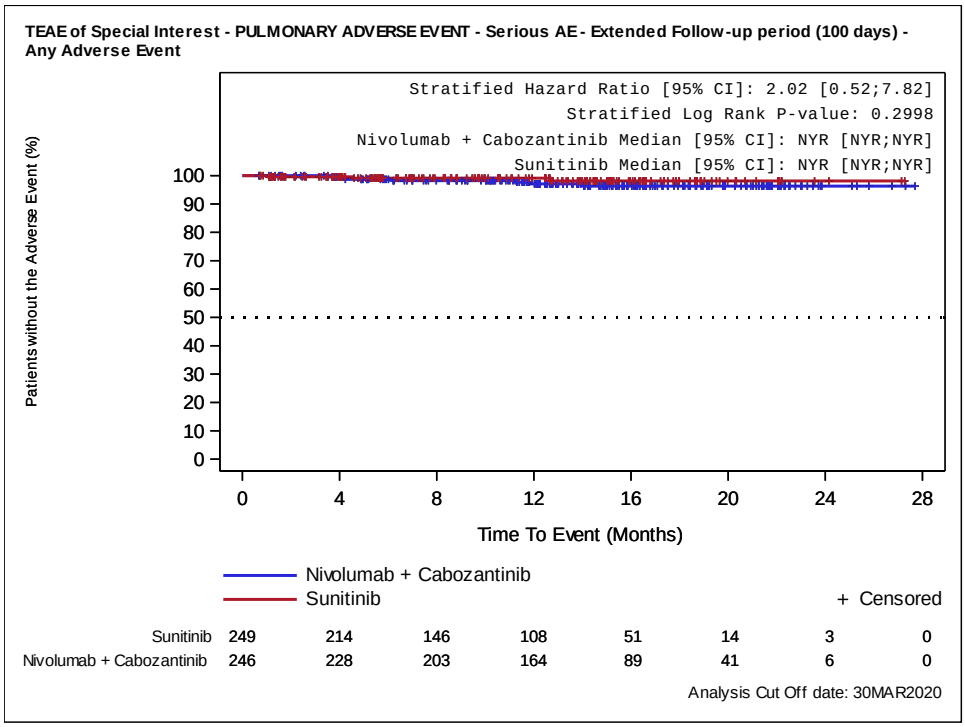


Abbildung 400: Kaplan-Meier-Plot für schwerwiegende UE von besonderem Interesse (Pulmonale Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D2

Tabelle 4-175: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Renale Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie/ Datenschnitt	Cabozantinib+Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
CheckMate 9ER (CA2099ER)								
Datenschnitt vom 30.03.2020, Sicherheits-Population								
Nachverfolgungsperiode: 30 Tage								
Gesamtpopulation								
Alle UE	320	59 (18,4)	n.e. [n.e.; n.e.]	320	52 (16,3)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,7581	0,94 [0,65; 1,37]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	320	7 (2,2)	n.e. [n.e.; n.e.]	320	4 (1,3)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,6721	1,31 [0,37; 4,62]
Schwerwiegende UE	320	4 (1,3)	n.e. [n.e.; n.e.]	320	6 (1,9)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,3736	0,57 [0,16; 2,02]
Subpopulation D1								
Alle UE	74	16 (21,6)	n.e. [n.e.; n.e.]	71	10 (14,1)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,3376	1,47 [0,67; 3,25]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	74	2 (2,7)	n.e. [n.e.; n.e.]	71	1 (1,4)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,6558	1,71 [0,16; 18,91]
Schwerwiegende UE	74	2 (2,7)	n.e. [n.e.; n.e.]	71	1 (1,4)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,6874	1,63 [0,15; 17,97]
Subpopulation D2								
Alle UE	246	43 (17,5)	n.e. [n.e.; n.e.]	249	42 (16,9)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,3724	0,82 [0,53; 1,27]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	246	5 (2,0)	n.e. [n.e.; n.e.]	249	3 (1,2)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,8289	1,18 [0,27; 5,19]
Schwerwiegende UE	246	2 (0,8)	n.e. [n.e.; n.e.]	249	5 (2,0)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,1837	0,34 [0,07; 1,79]
Nachverfolgungsperiode: 100 Tage								
Gesamtpopulation								
Alle UE	320	60 (18,8)	n.e. [n.e.; n.e.]	320	53 (16,6)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,9279	0,98 [0,68; 1,43]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	320	7 (2,2)	n.e. [n.e.; n.e.]	320	5 (1,6)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,9272	1,06 [0,32; 3,45]
Schwerwiegende UE	320	4 (1,3)	n.e. [n.e.; n.e.]	320	7 (2.2)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,2409	0.48 [0.14; 1,67]
Subpopulation D1								
Alle UE	74	16 (21,6)	n.e. [n.e.; n.e.]	71	10 (14,1)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,2847	1,54 [0,70; 3,40]

Studie/ Datenschnitt	Cabozantinib+Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	74	2 (2,7)	n.e. [n.e.; n.e.]	71	1 (1,4)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,5969	1,89 [0,17; 20,86]
Schwerwiegende UE	74	2 (2,7)	n.e. [n.e.; n.e.]	71	1 (1,4)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,6316	1,78 [0,16; 19,68]
Subpopulation D2								
Alle UE	246	44 (17,9)	n.e. [n.e.; n.e.]	249	43 (17,3)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,4862	0,86 [0,56; 1,32]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	246	5 (2,0)	n.e. [n.e.; n.e.]	249	4 (1,6)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,8294	0,86 [0,22; 3,39]
Schwerwiegende UE	246	2 (0,8)	n.e. [n.e.; n.e.]	249	6 (2,4)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,0934	0,27 [0,05; 1,38]

[1]: Median und 95 % KI wurden mittels eines unstratifizierten Produkt-Limit-Schätzer-Überlebensmodell geschätzt.

[2]: Der P-Wert basiert auf einem stratifizierten Log-Rank-Test nach IMDC-Prognose-Risiko-Score (0, 1 – 2, 3 –6), PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt) und Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für die Gesamtpopulation) bzw. nach PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt) und Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für Subpopulation D1) bzw. nach IMDC-Prognose-Risiko-Score (1 – 2, 3 –6), PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt) und Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für Subpopulation D2).

[3]: Die Hazard Ratio basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate), stratifiziert nach dem prognostischen IMDC-Risiko-Score (0, 1 – 2, 3 – 6), der PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 % versus < 1 %, unbestimmt) und der Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt), wie im IRT eingegeben (für die Gesamtpopulation) bzw. nach PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt) und Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für Subpopulation D1) bzw. nach IMDC-Prognose-Risiko-Score (1 – 2, 3 –6), PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt) und Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für Subpopulation D2) und war relativ zur Sunitinib-Gruppe mit < 1 zugunsten der Cabozantinib + Nivolumab-Gruppe.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; n.e.: nicht erreicht.; UE: Unerwünschtes Ereignis;

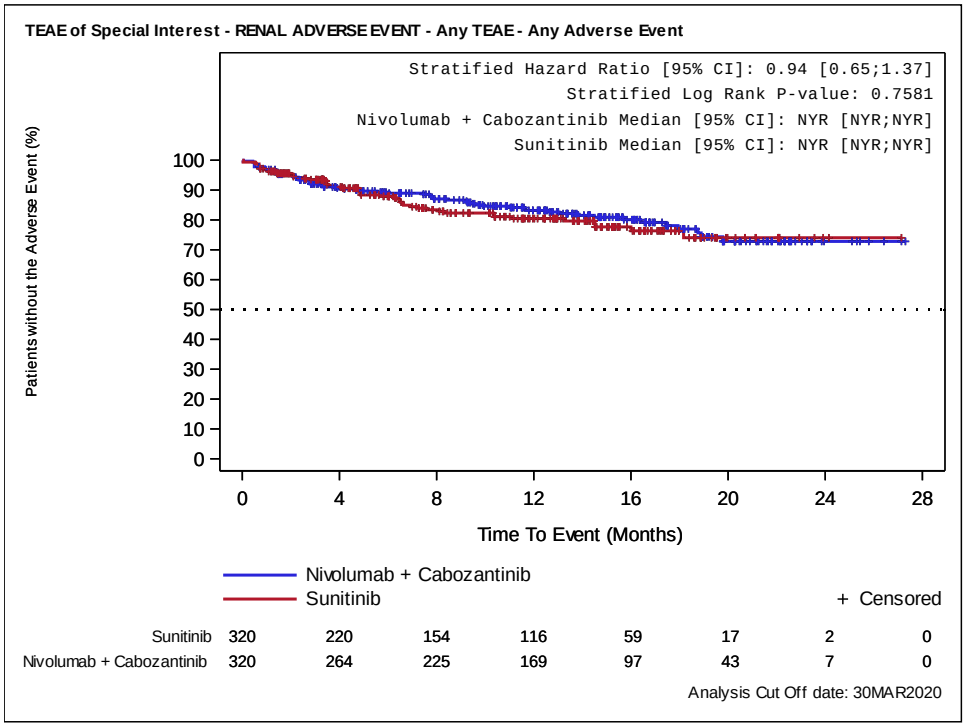


Abbildung 401: Kaplan-Meier-Plot für alle UE von besonderem Interesse (Renale Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Gesamtpopulation

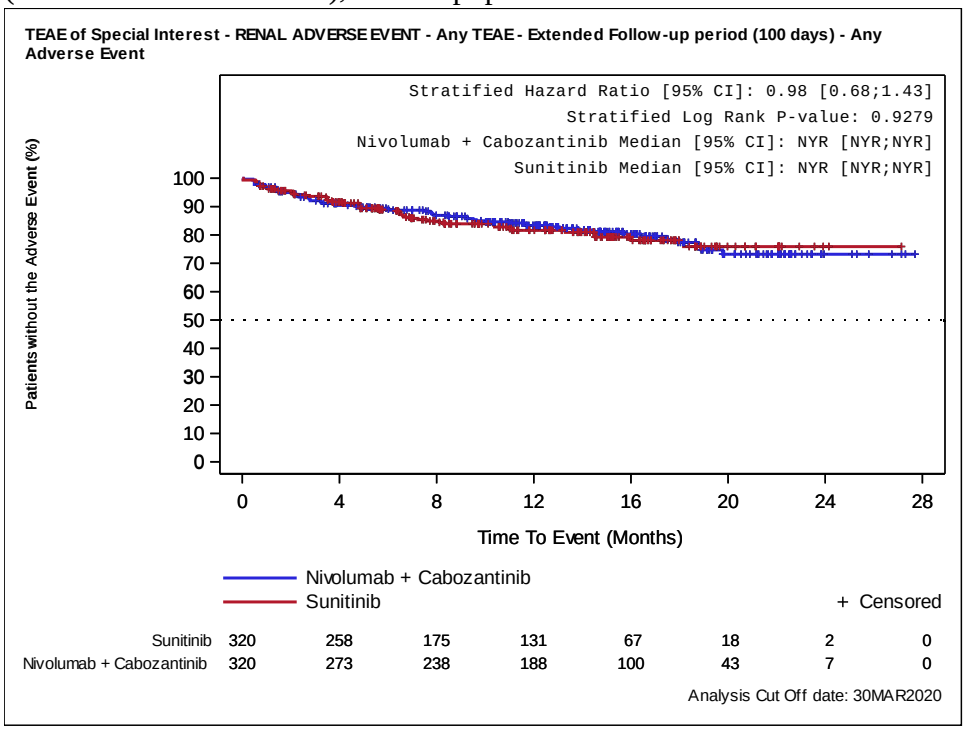


Abbildung 402: Kaplan-Meier-Plot für alle UE von besonderem Interesse (Renale Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Gesamtpopulation

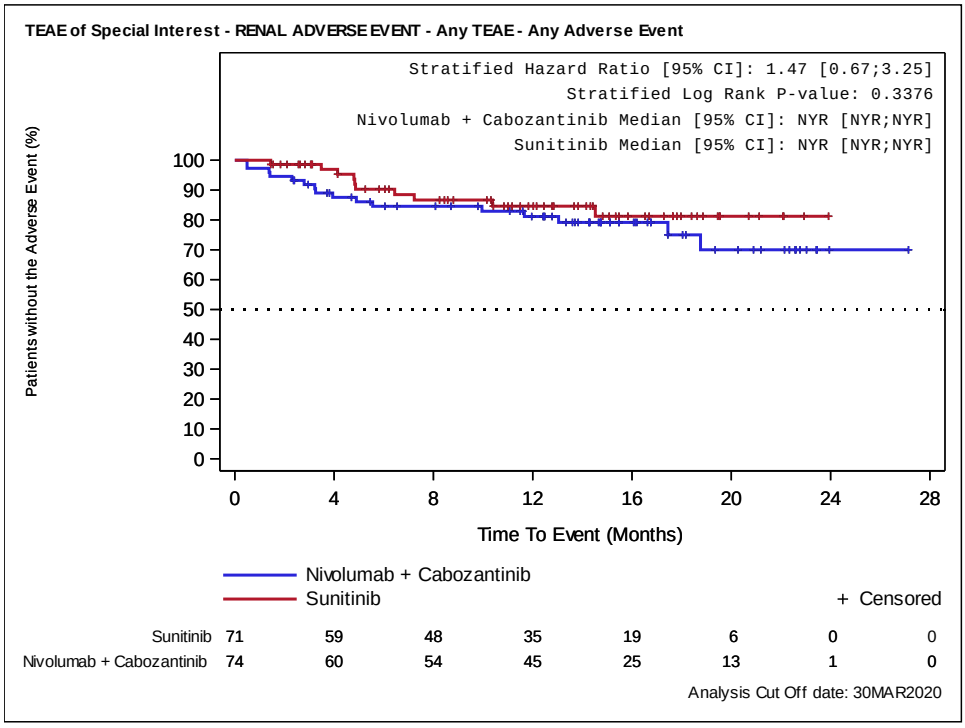


Abbildung 403: Kaplan-Meier-Plot für alle UE von besonderem Interesse (Renale Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D1

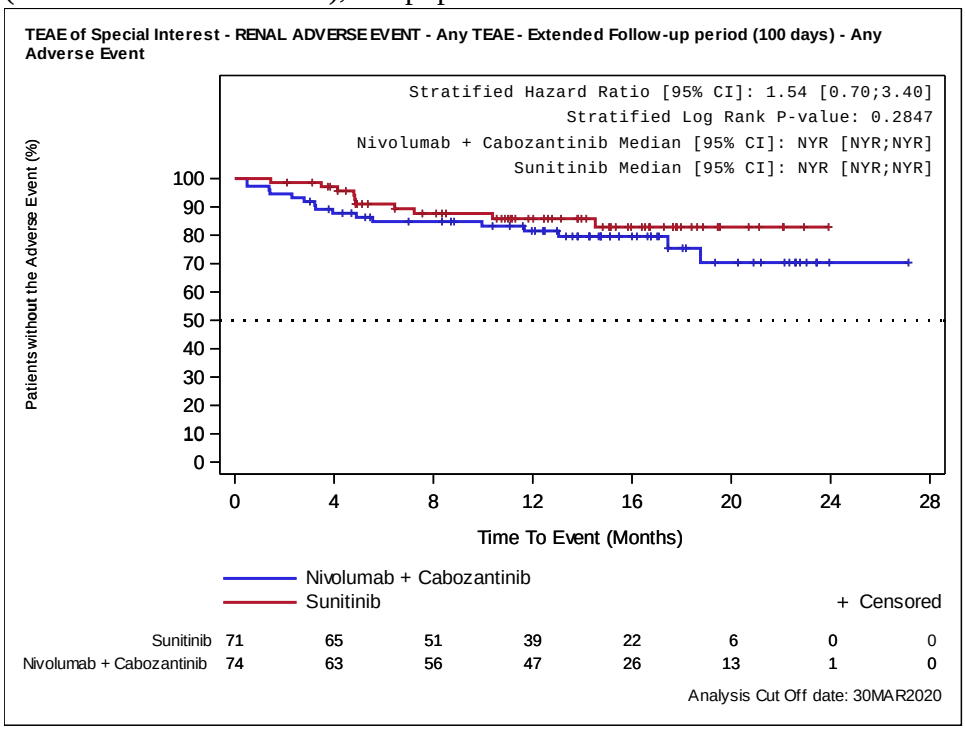


Abbildung 404: Kaplan-Meier-Plot für alle UE von besonderem Interesse (Renale Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D1

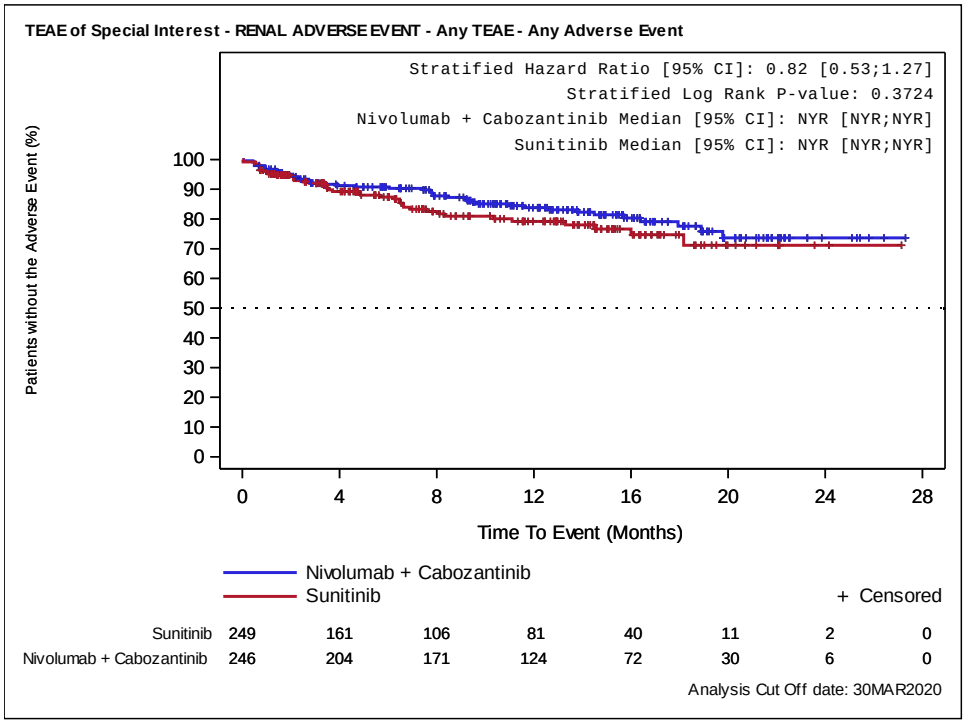


Abbildung 405: Kaplan-Meier-Plot für alle UE von besonderem Interesse (Renale Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D2

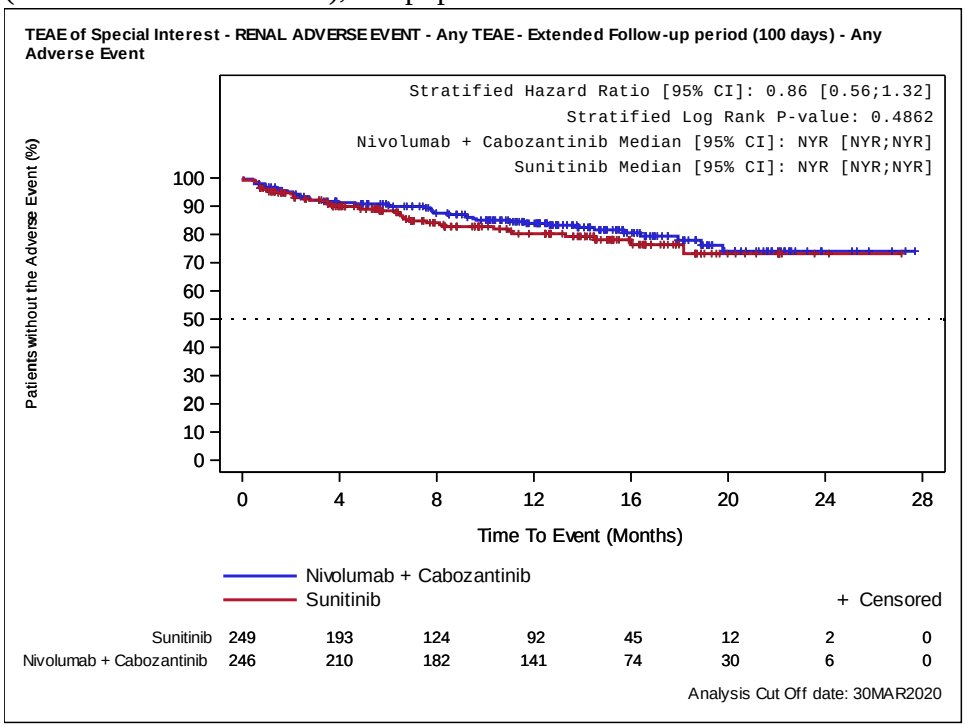


Abbildung 406: Kaplan-Meier-Plot für alle UE von besonderem Interesse (Renale Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D2

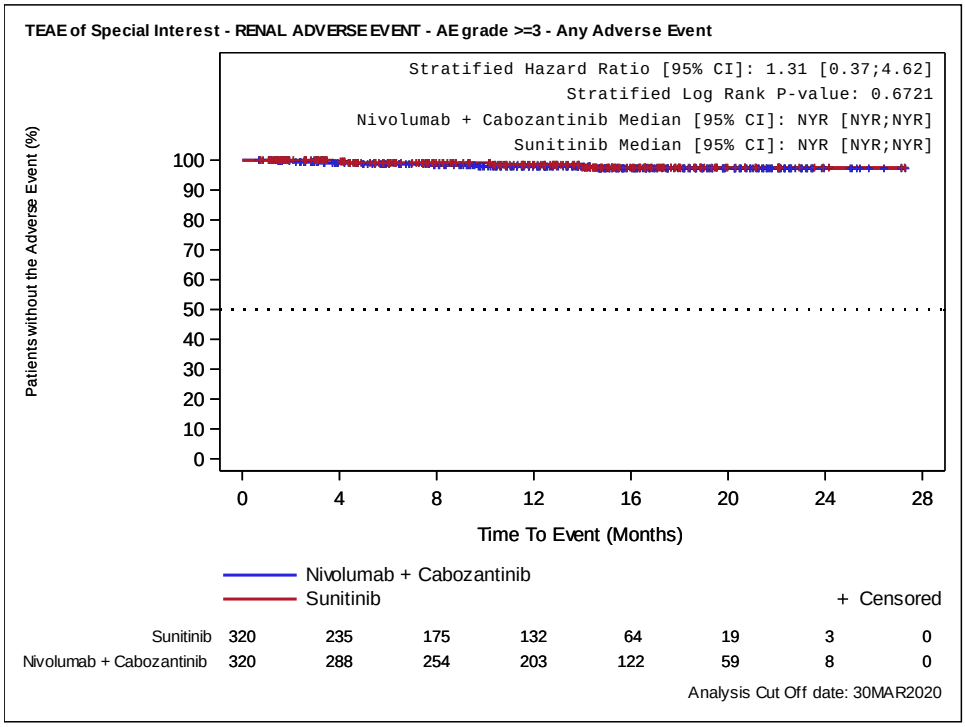


Abbildung 407: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) von besonderem Interesse (Renale Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Gesamtpopulation

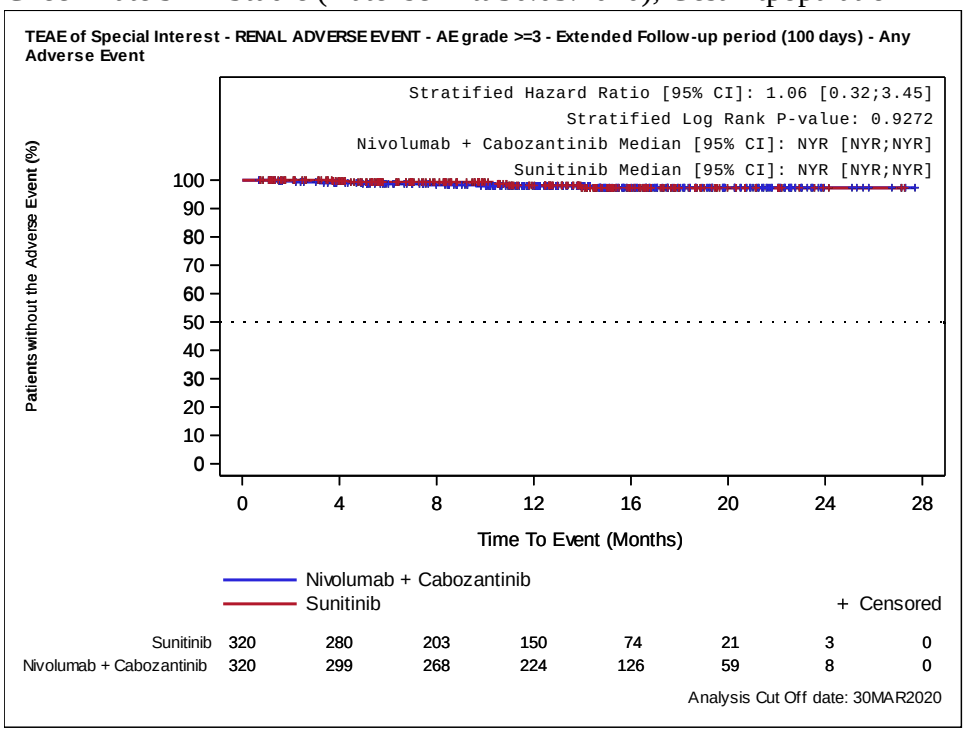


Abbildung 408: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) von besonderem Interesse (Renale Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Gesamtpopulation

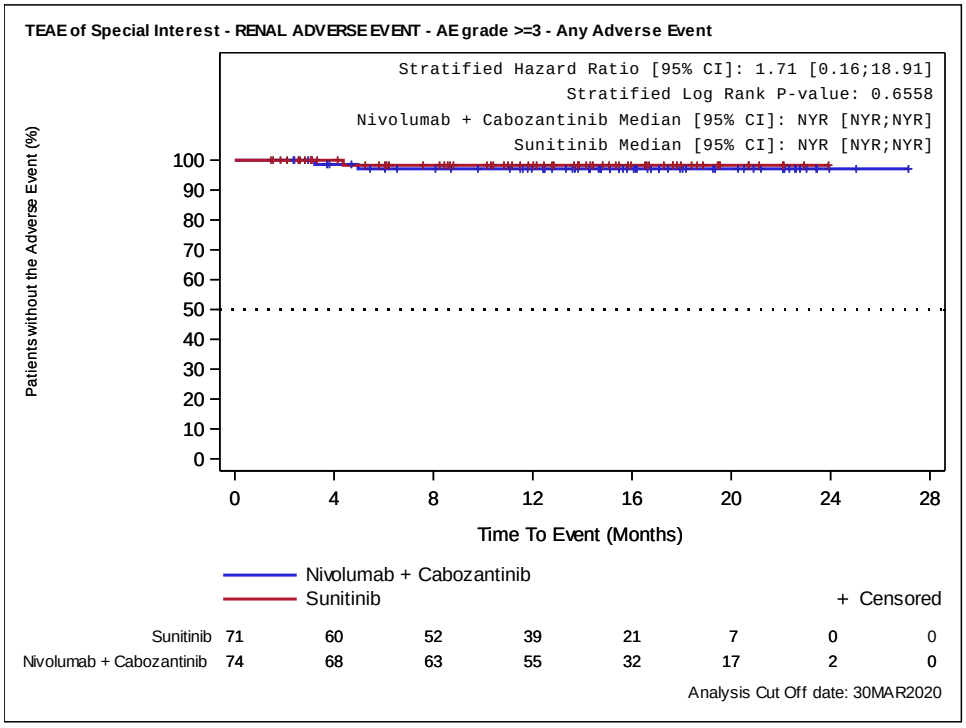


Abbildung 409: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) von besonderem Interesse (Renale Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D1

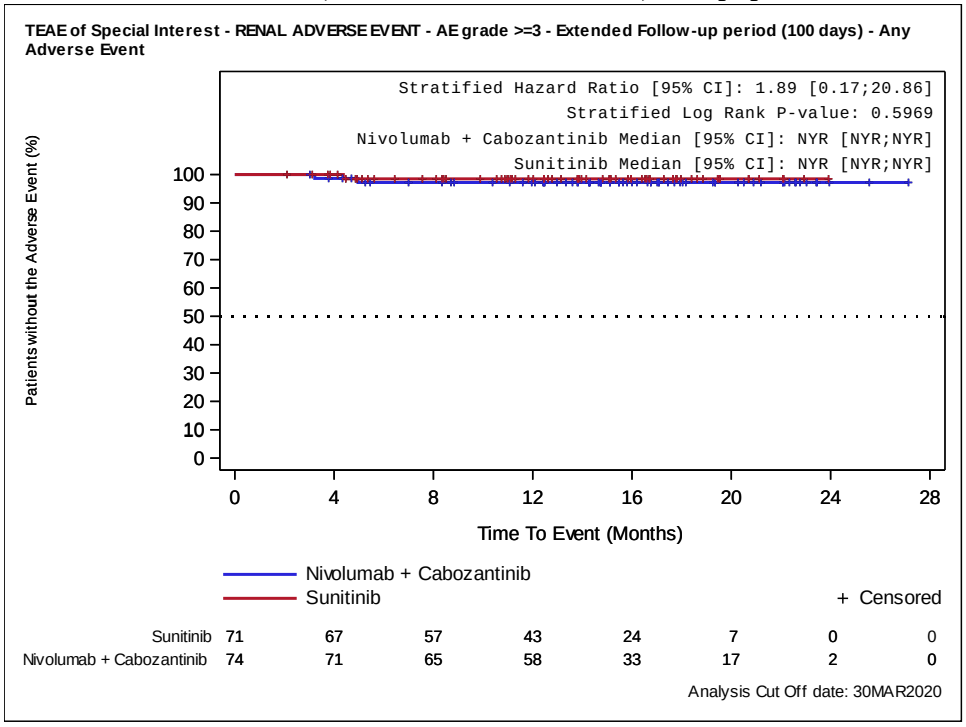


Abbildung 410: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) von besonderem Interesse (Renale Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D1

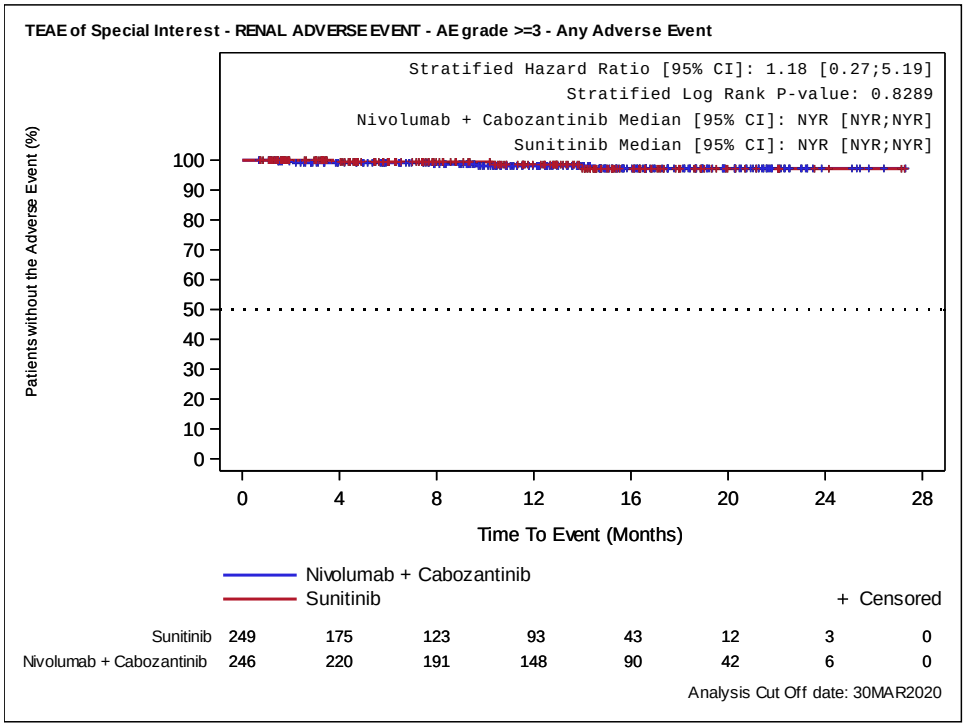


Abbildung 411: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) von besonderem Interesse (Renale Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D2

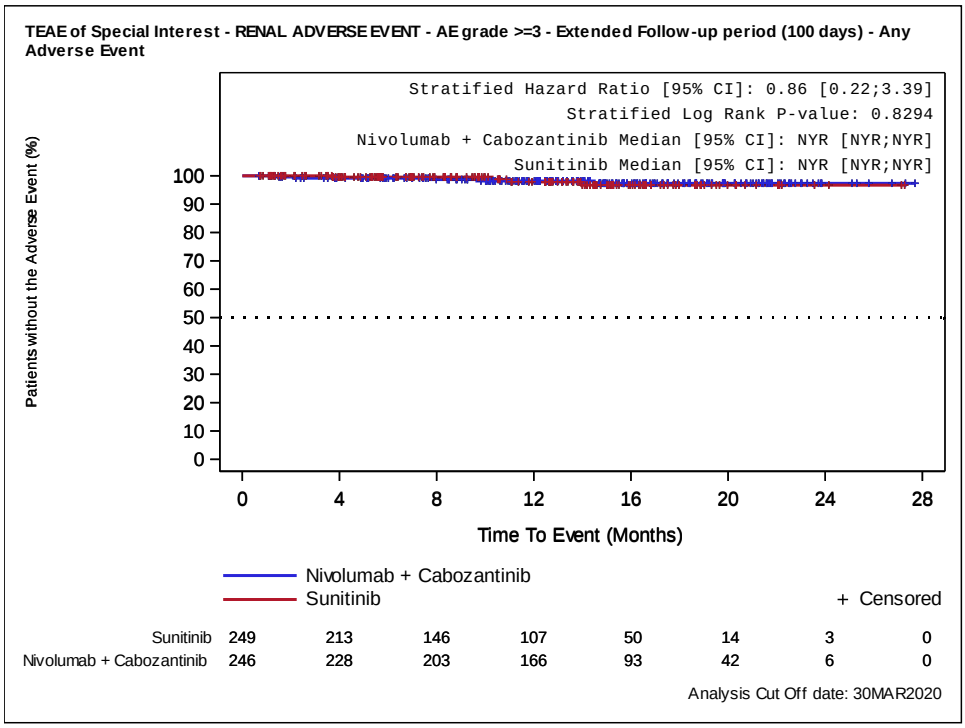


Abbildung 412: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) von besonderem Interesse (Renale Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D2

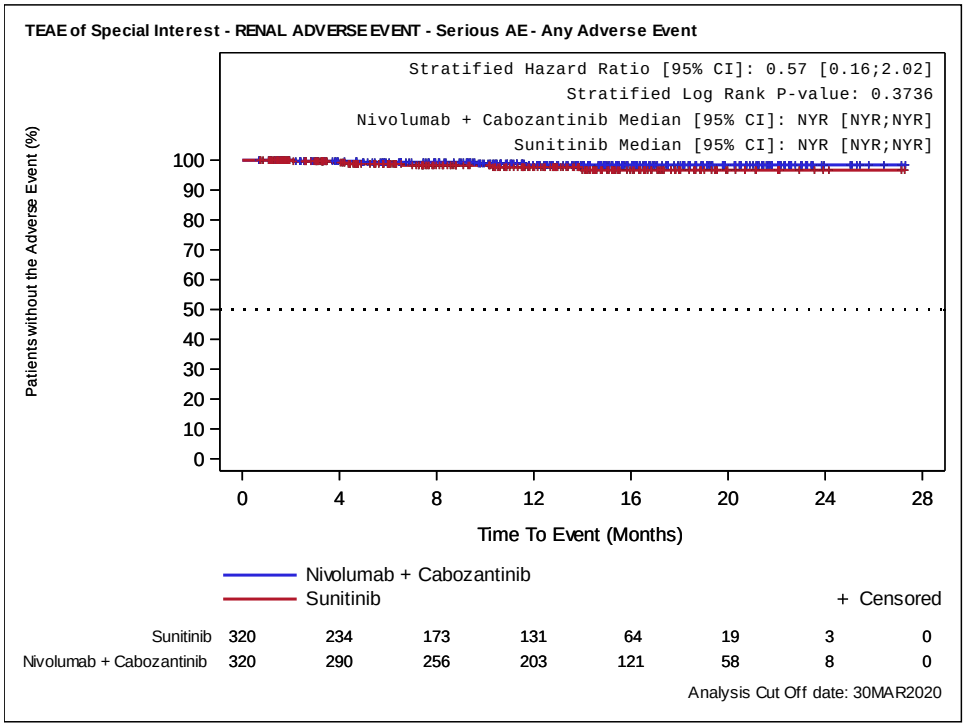


Abbildung 413: Kaplan-Meier-Plot für schwerwiegende UE von besonderem Interesse (Renale Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Gesamtpopulation

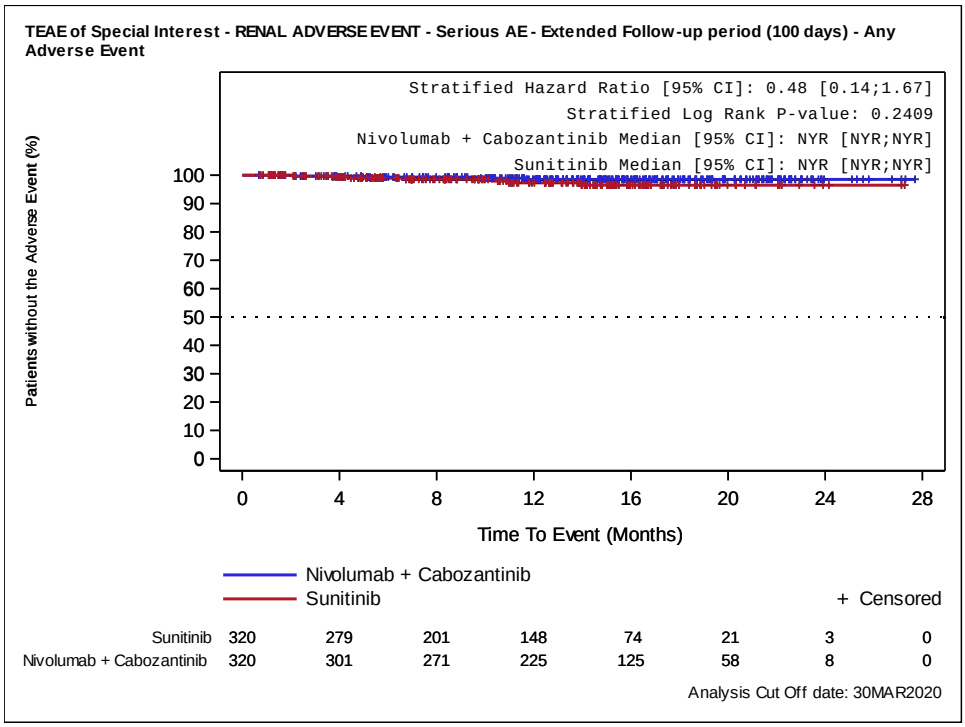


Abbildung 414: Kaplan-Meier-Plot für schwerwiegende UE von besonderem Interesse (Renale Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Gesamtpopulation

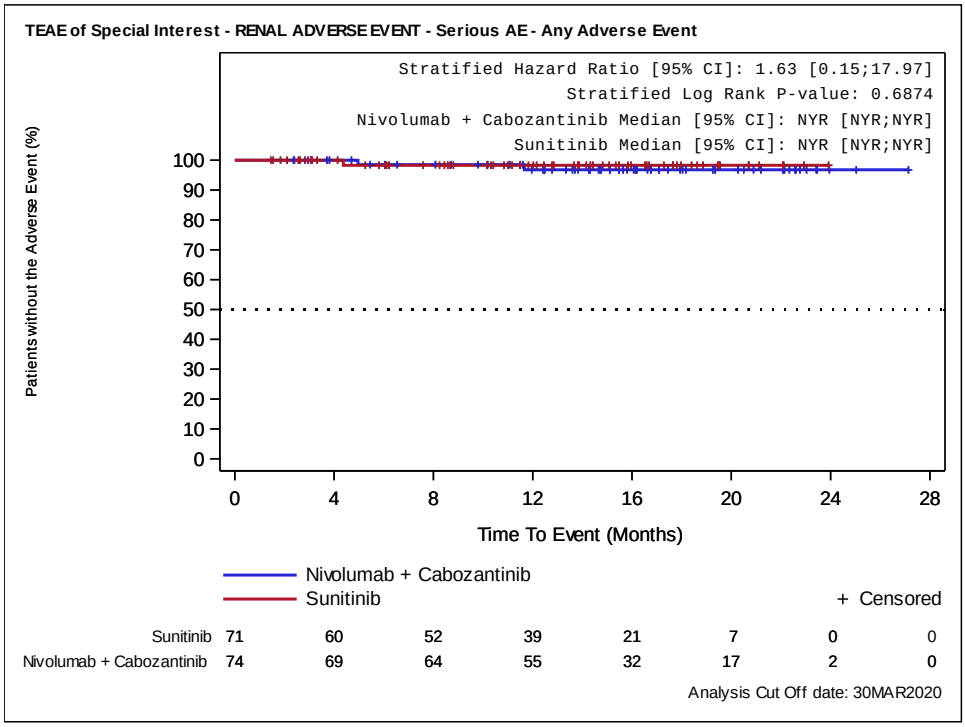


Abbildung 415: Kaplan-Meier-Plot für schwerwiegende UE von besonderem Interesse (Renale Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D1

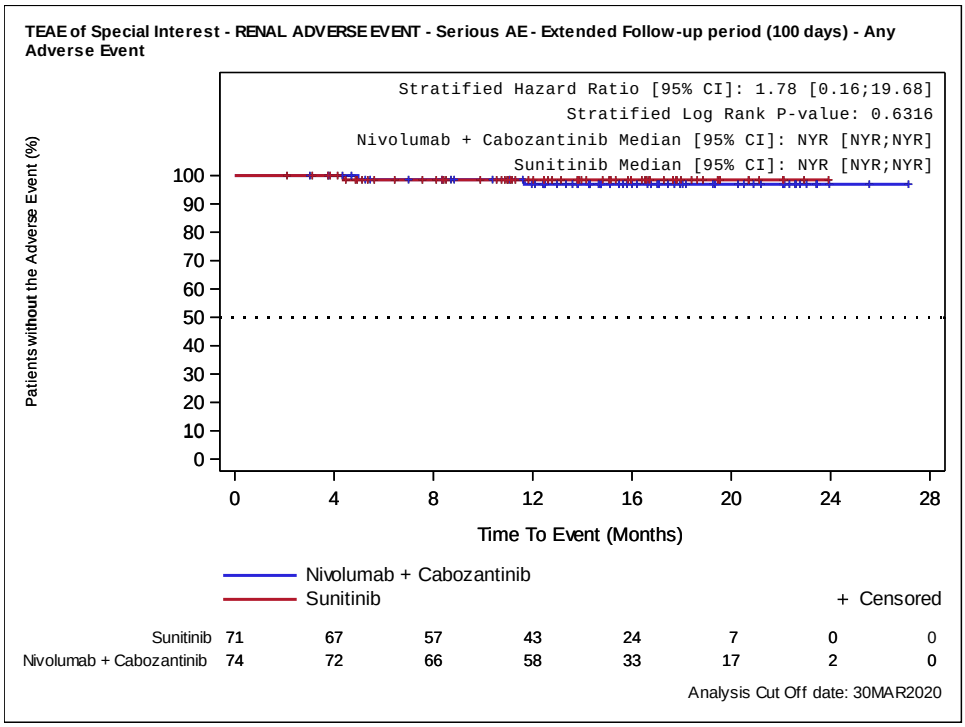


Abbildung 416: Kaplan-Meier-Plot für schwerwiegende UE von besonderem Interesse (Renale Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D1

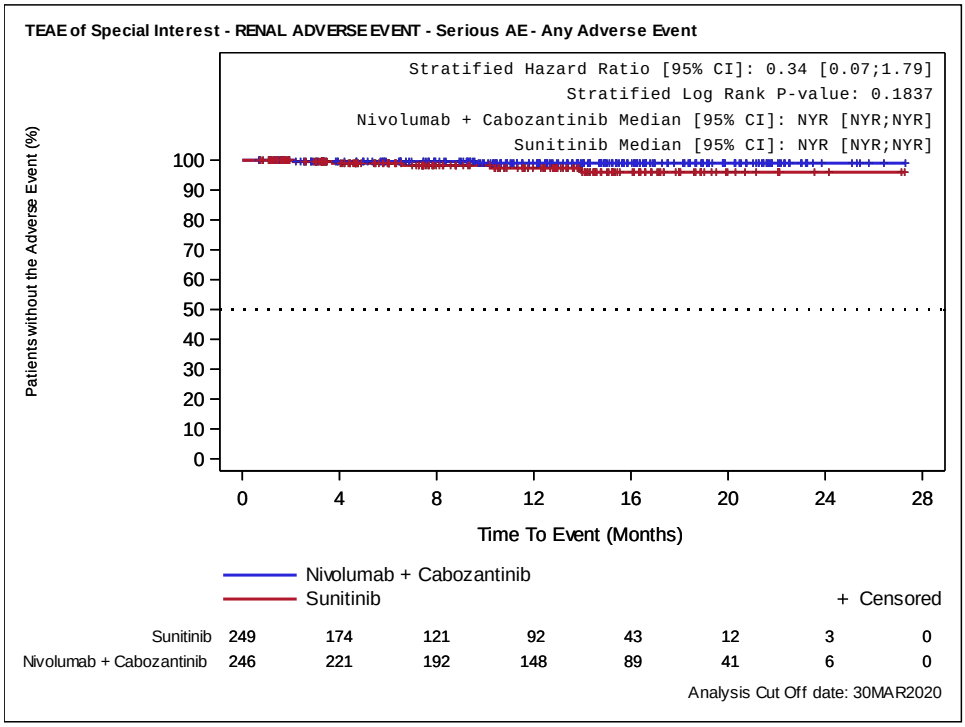


Abbildung 417: Kaplan-Meier-Plot für schwerwiegende UE von besonderem Interesse (Renale Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D2

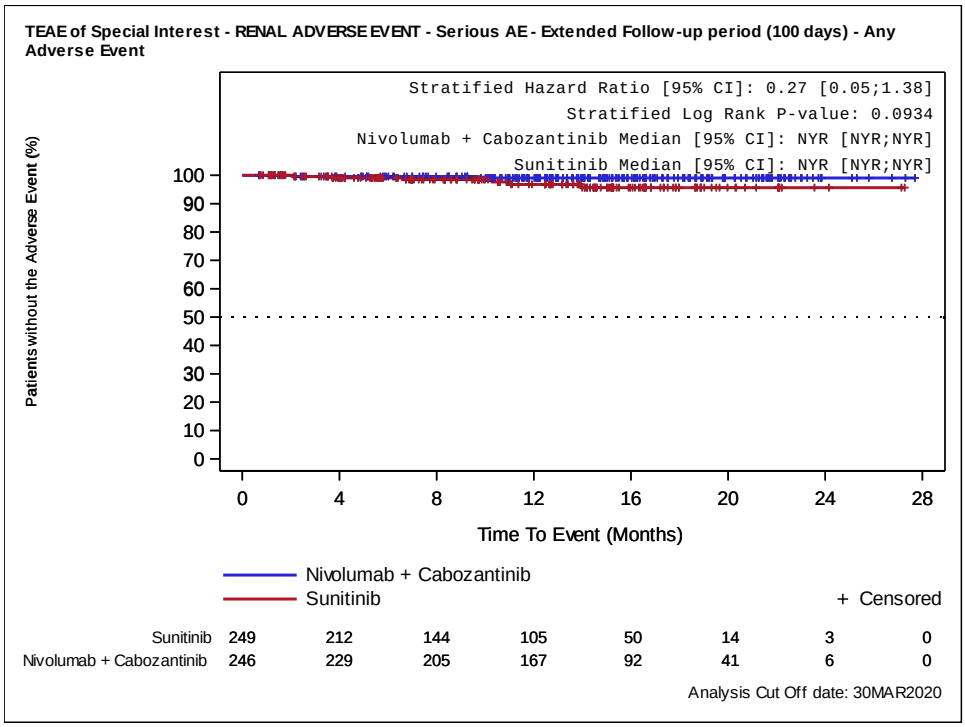


Abbildung 418: Kaplan-Meier-Plot für schwerwiegende UE von besonderem Interesse (Renale Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D2

Tabelle 4-176: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Dermale Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie/ Datenschnitt	Cabozantinib+Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
CheckMate 9ER (CA2099ER)								
Datenschnitt vom 30.03.2020, Sicherheits-Population								
Nachverfolgungsperiode: 30 Tage								
Gesamtpopulation								
Alle UE	320	216 (67,5)	2,60 [2,17; 3,48]	320	159 (49,7)	6,05 [4,17; 7,66]	0,0005	1,44 [1,17; 1,78]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	320	35 (10,9)	n.e. [n.e.; n.e.]	320	24 (7,5)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,5171	1,19 [0,70; 2,01]
Schwerwiegende UE	320	7 (2,2)	n.e. [n.e.; n.e.]	320	0 (0,0)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,0286	>99,99 [<0,01; n.b.]
Subpopulation D1								
Alle UE	74	55 (74,3)	2,25 [1,77; 3,78]	71	43 (60,6)	5,78 [3,22; 7,66]	0,0867	1,43 [0,95; 2,14]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	74	9 (12,2)	n.e. [n.e.; n.e.]	71	9 (12,7)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,7096	0,84 [0,33; 2,12]
Schwerwiegende UE	74	4 (5,4)	n.e. [n.e.; n.e.]	71	0 (0,0)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,0577	>99,99 [<0,01; n.b.]
Subpopulation D2								
Alle UE	246	161 (65,4)	2,96 [2,20; 4,11]	249	116 (46,6)	6,05 [4,17; 11,60]	0,0025	1,45 [1,14; 1,85]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	246	26 (10,6)	n.e. [n.e.; n.e.]	249	15 (6,0)	n.e. [n.e.; n.e.]	03009	1,40 [0,74; 2,68]
Schwerwiegende UE	246	3 (1,2)	n.e. [n.e.; n.e.]	249	0 (0,0)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,2724	>99,99 [<0,01; n.b.]
Nachverfolgungsperiode: 100 Tage								
Gesamtpopulation								
Alle UE	320	216 (67,5)	2,60 [2,17; 3,48]	320	162 (50,6)	7,10 [5,32; 11,10]	0,0001	1,49 [1,21; 1,83]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	320	35 (10,9)	n.e. [n.e.; n.e.]	320	24 (7,5)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,3470	1,29 [0,76; 2,17]
Schwerwiegende UE	320	7 (2,2)	n.e. [n.e.; n.e.]	320	0 (0,0)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,0197	>99,99 [<0,01; n.b.]
Subpopulation D1								
Alle UE	74	55 (74,3)	2,25 [1,77; 3,78]	71	44 (62,0)	6,21 [3,22; 9,66]	0,0737	1,44 [0,97; 2,16]

Studie/ Datenschnitt	Cabozantinib+Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	74	9 (12,2)	n.e. [n.e.; n.e.]	71	9 (12,7)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,7486	0,86 [0,34; 2,17]
Schwerwiegende UE	74	4 (5,4)	n.e. [n.e.; n.e.]	71	0 (0,0)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,0556	>99,99 [<0,01; n.b.]
Subpopulation D2								
Alle UE	246	161 (65,4)	2,96 [2,20; 4,14]	249	118 (47,4)	7,56 [5,32; 15,77]	0,0008	1,51 [1,19; 1,92]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	246	26 (10,6)	n.e. [n.e.; n.e.]	249	15 (6,0)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,1774	1,55 [0,82; 2,95]
Schwerwiegende UE	246	3 (1,2)	n.e. [n.e.; n.e.]	249	0 (0,0)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,1832	>99,99 [<0,01; n.b.]

[1]: Median und 95 % KI wurden mittels eines unstratifizierten Produkt-Limit-Schätzer-Überlebensmodell geschätzt.

[2]: Der P-Wert basiert auf einem stratifizierten Log-Rank-Test nach IMDC-Prognose-Risiko-Score (0, 1 – 2, 3 –6), PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt) und Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für die Gesamtpopulation) bzw. nach PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt) und Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für Subpopulation D1) bzw. nach IMDC-Prognose-Risiko-Score (1 – 2, 3 –6), PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt) und Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für Subpopulation D2).

[3]: Die Hazard Ratio basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate), stratifiziert nach dem prognostischen IMDC-Risiko-Score (0, 1 – 2, 3 – 6), der PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 % versus < 1 %, unbestimmt) und der Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt), wie im IRT eingegeben (für die Gesamtpopulation) bzw. nach PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt) und Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für Subpopulation D1) bzw. nach IMDC-Prognose-Risiko-Score (1 – 2, 3 –6), PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt) und Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für Subpopulation D2) und war relativ zur Sunitinib-Gruppe mit < 1 zugunsten der Cabozantinib + Nivolumab-Gruppe.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; n.e.: nicht erreicht.; UE: Unerwünschtes Ereignis;

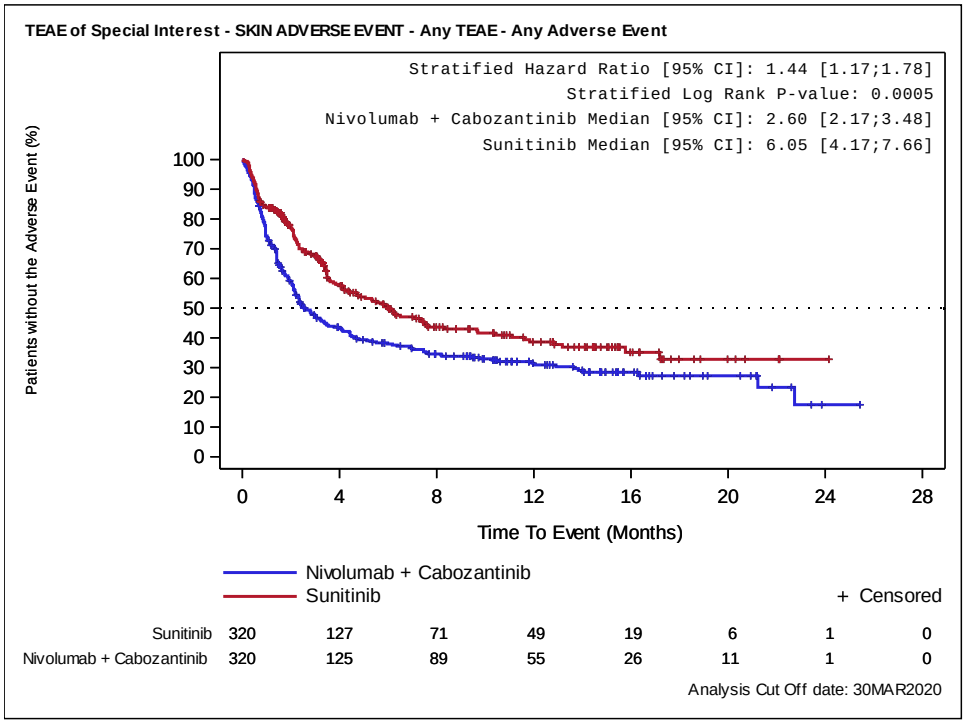


Abbildung 419: Kaplan-Meier-Plot für alle UE von besonderem Interesse (Dermale Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Gesamtpopulation

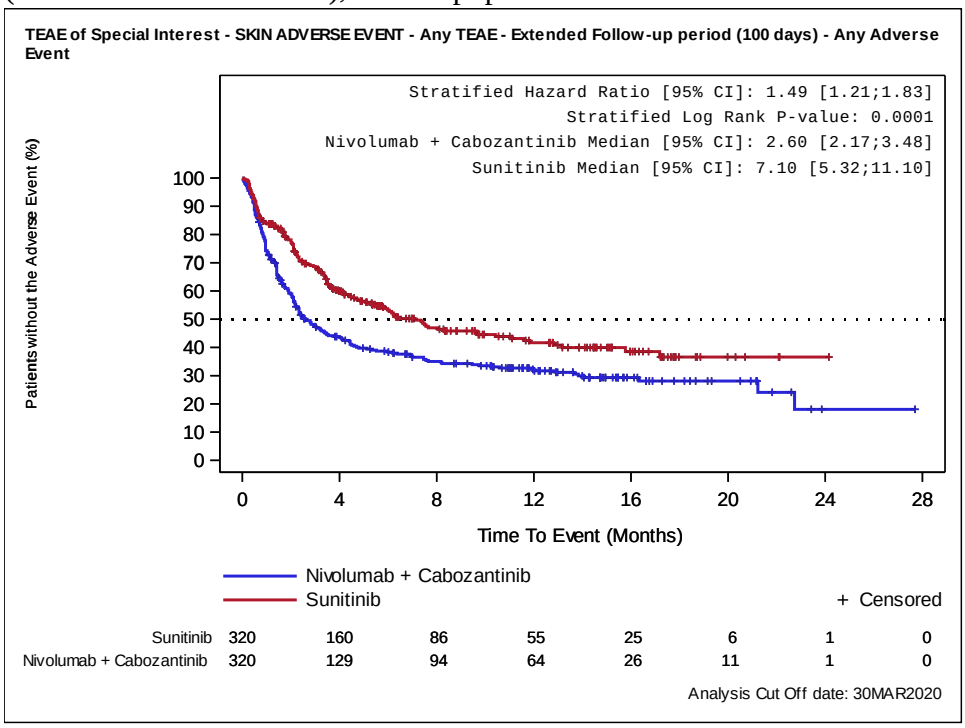


Abbildung 420: Kaplan-Meier-Plot für alle UE von besonderem Interesse (Dermale Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Gesamtpopulation

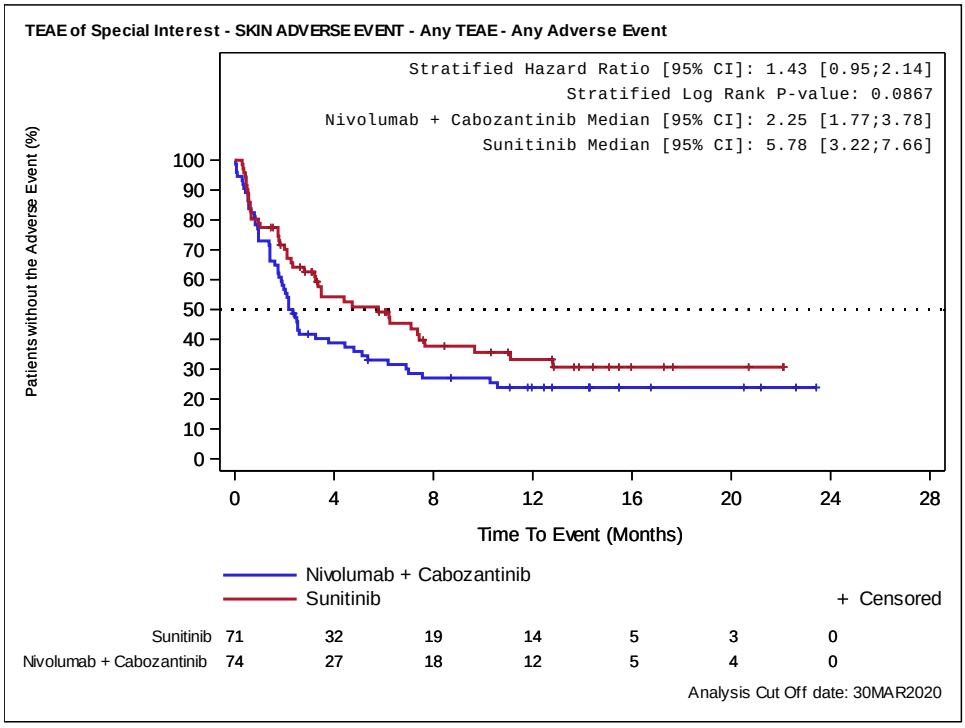


Abbildung 421: Kaplan-Meier-Plot für alle UE von besonderem Interesse (Dermale Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D1

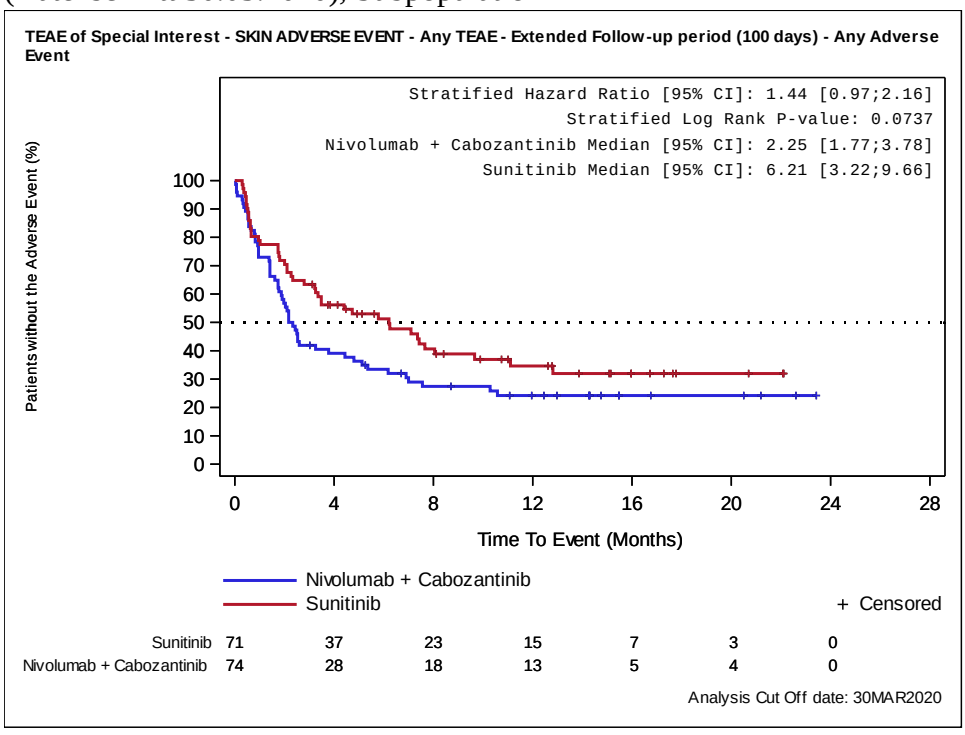


Abbildung 422: Kaplan-Meier-Plot für alle UE von besonderem Interesse (Dermale Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D1

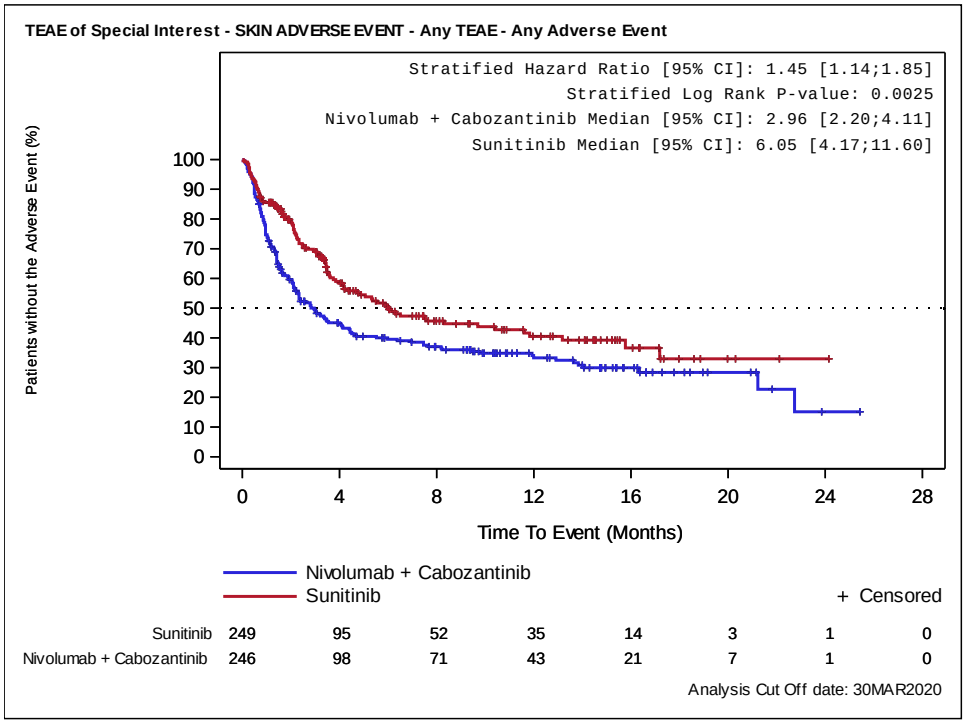


Abbildung 423: Kaplan-Meier-Plot für alle UE von besonderem Interesse (Dermale Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D2

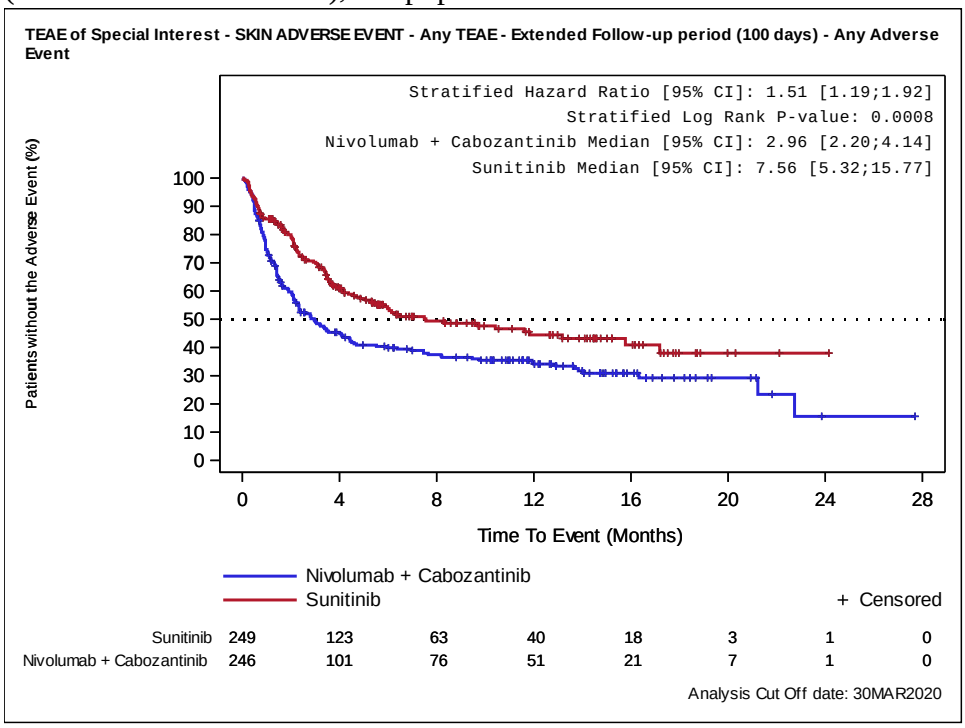


Abbildung 424: Kaplan-Meier-Plot für alle UE von besonderem Interesse (Dermale Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D2

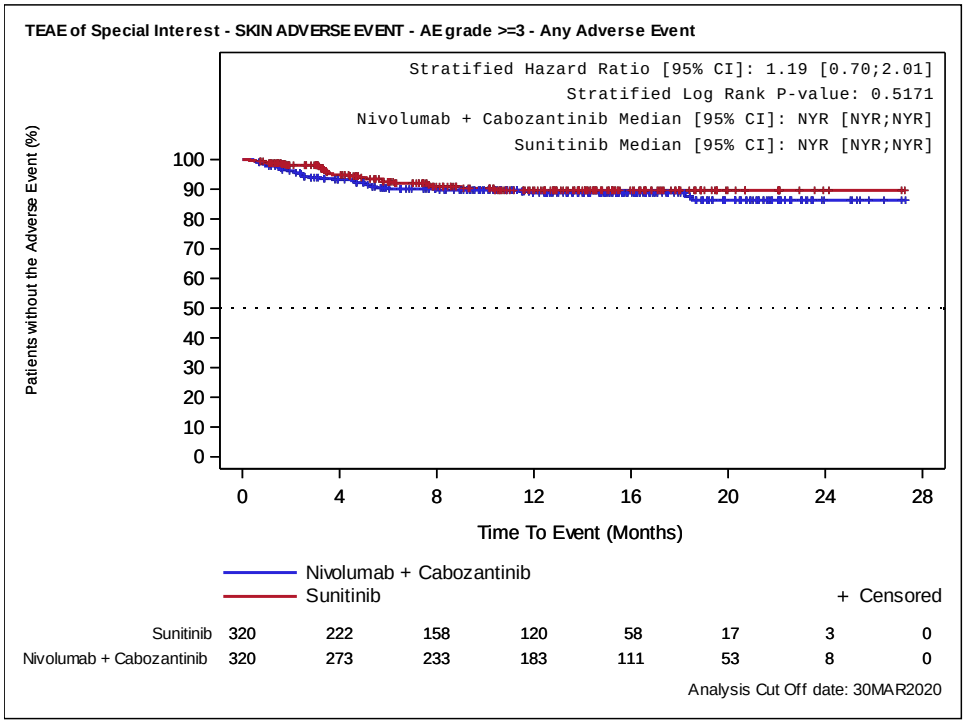


Abbildung 425: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) von besonderem Interesse (Dermale Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Gesamtpopulation

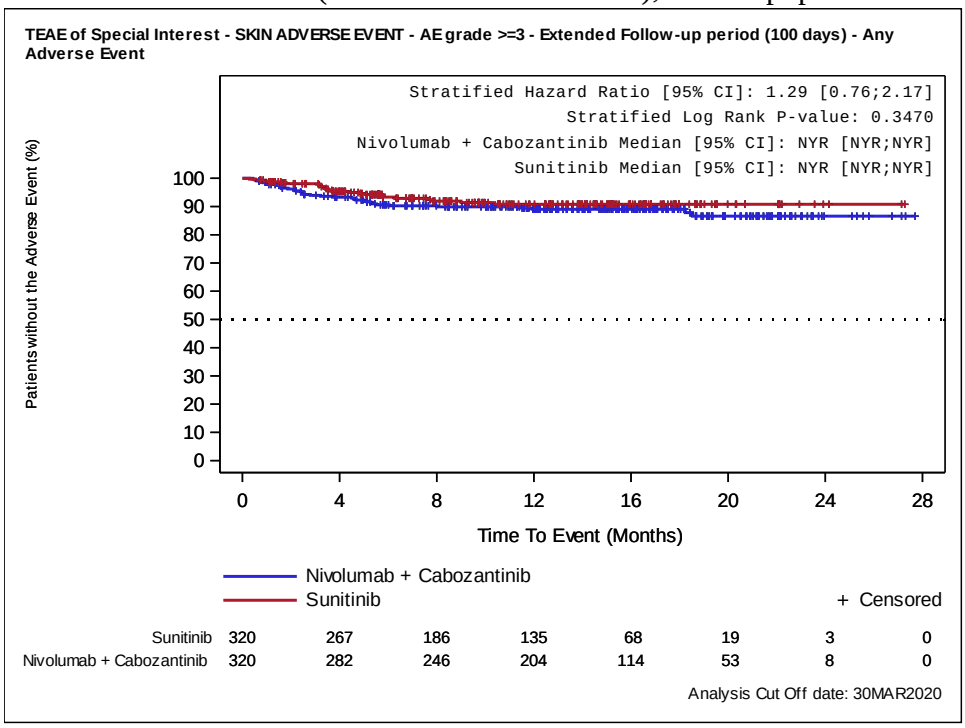


Abbildung 426: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) von besonderem Interesse (Dermale Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Gesamtpopulation

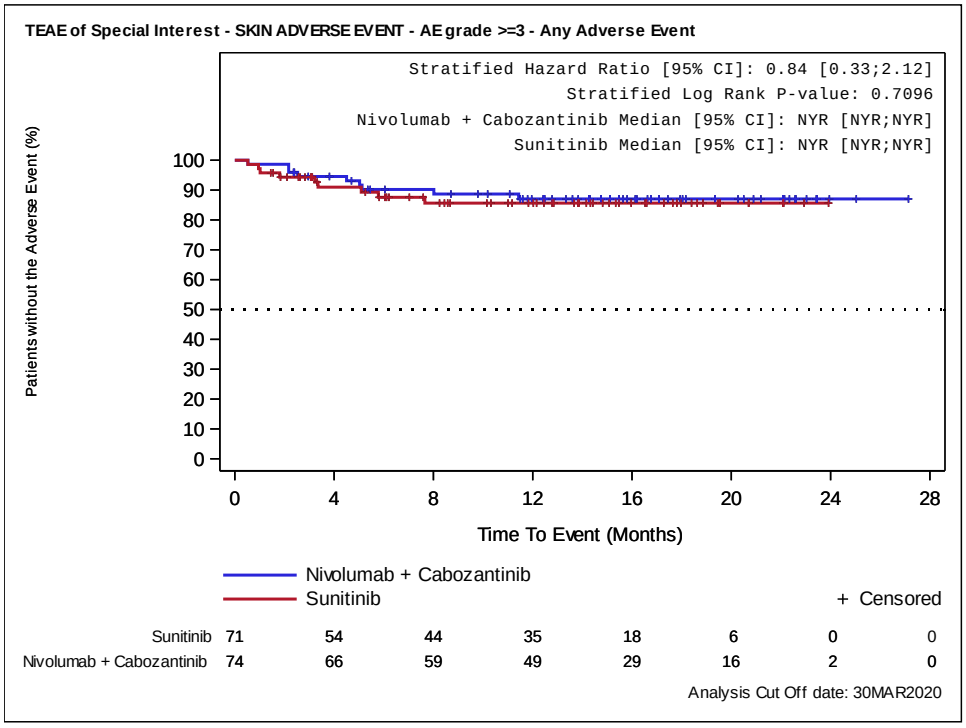


Abbildung 427: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) von besonderem Interesse (Dermale Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D1

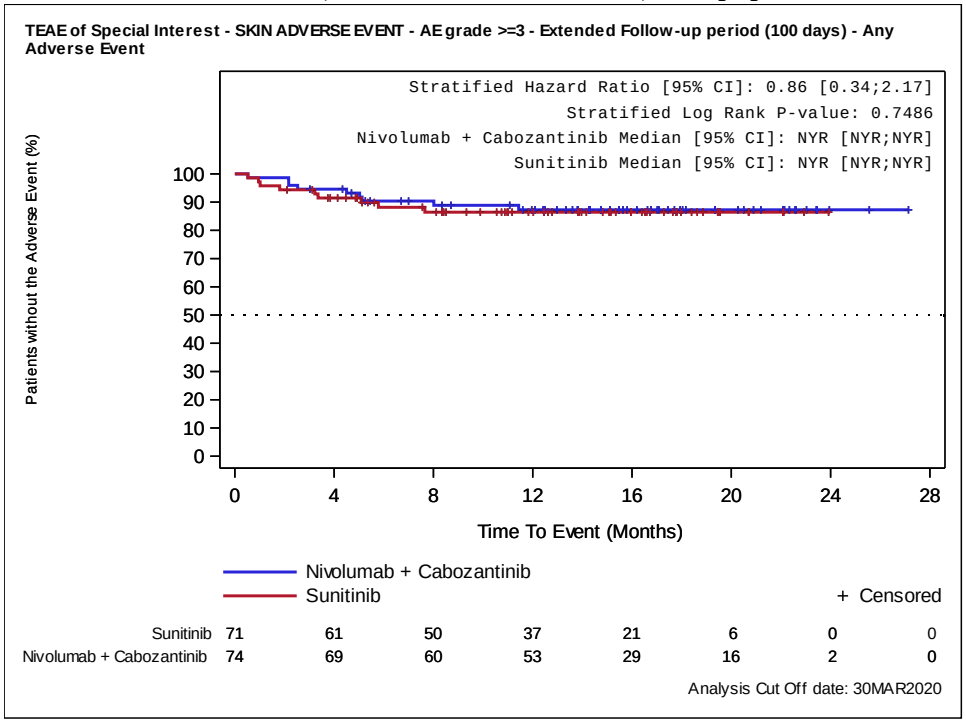


Abbildung 428: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) von besonderem Interesse (Dermale Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D1

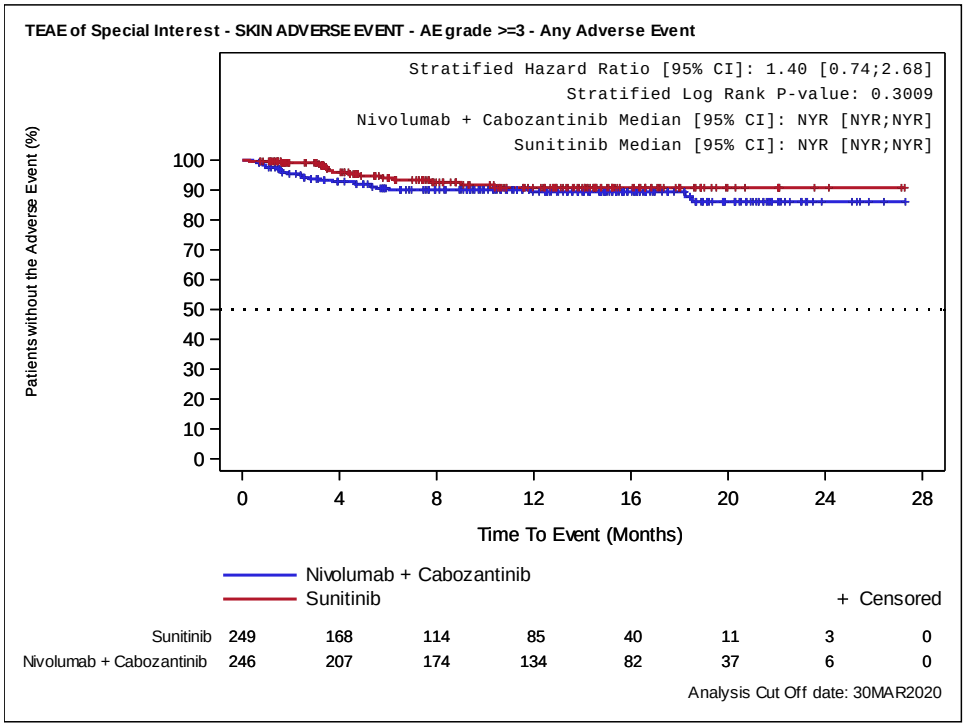


Abbildung 429: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) von besonderem Interesse (Dermale Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D2

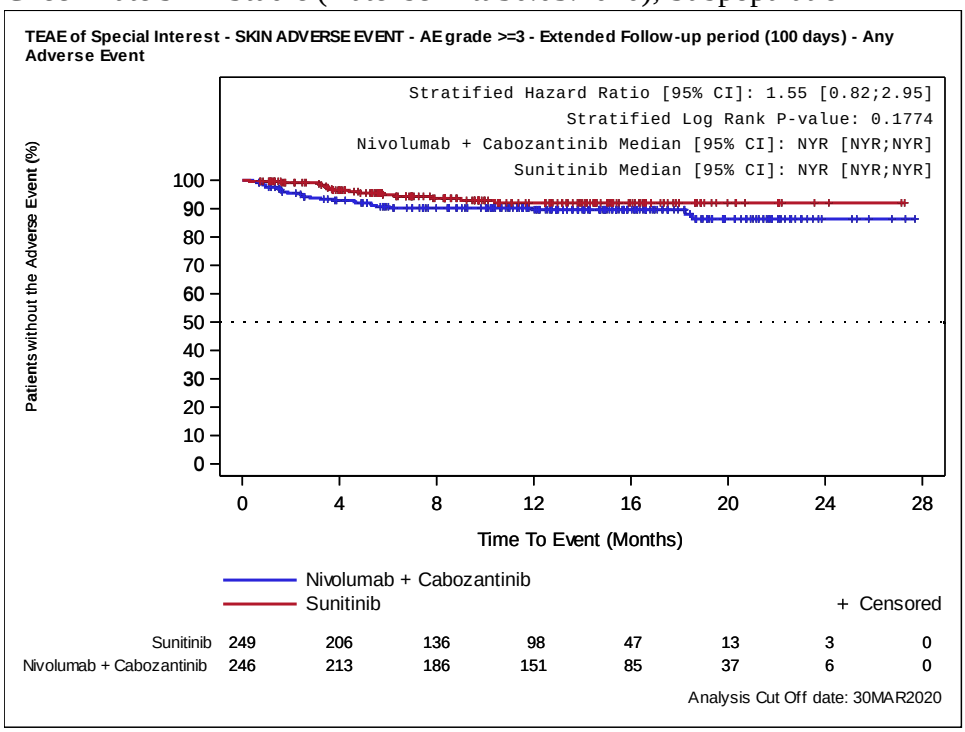


Abbildung 430: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) von besonderem Interesse (Dermale Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D2

Schwerwiegende dermale UE von besonderem Interesse

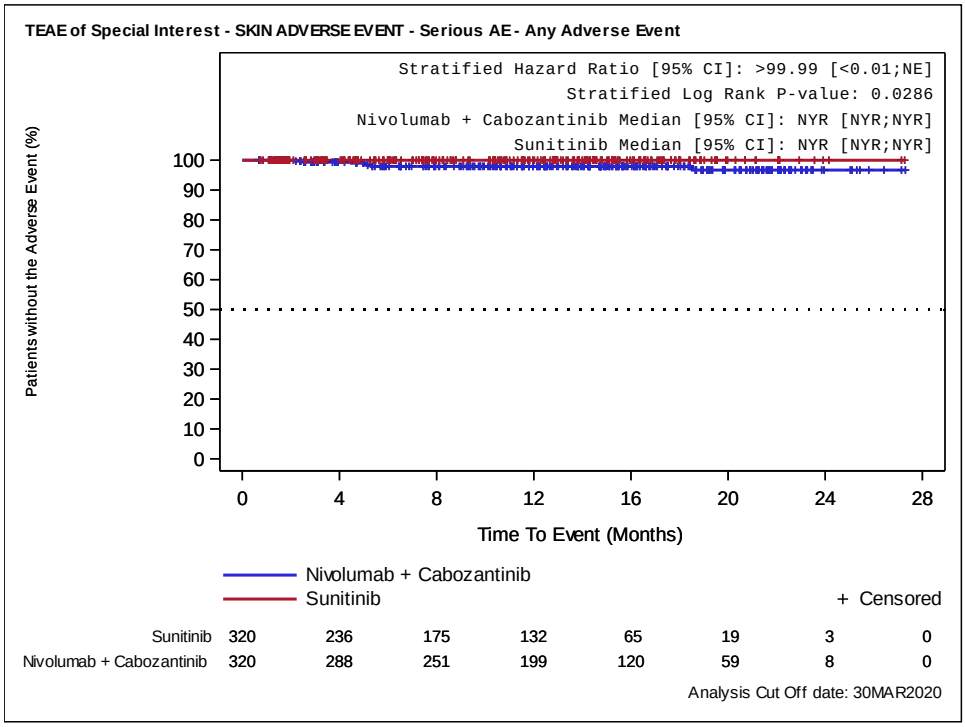


Abbildung 431: Kaplan-Meier-Plot für schwerwiegende UE von besonderem Interesse (Dermale Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Gesamtpopulation

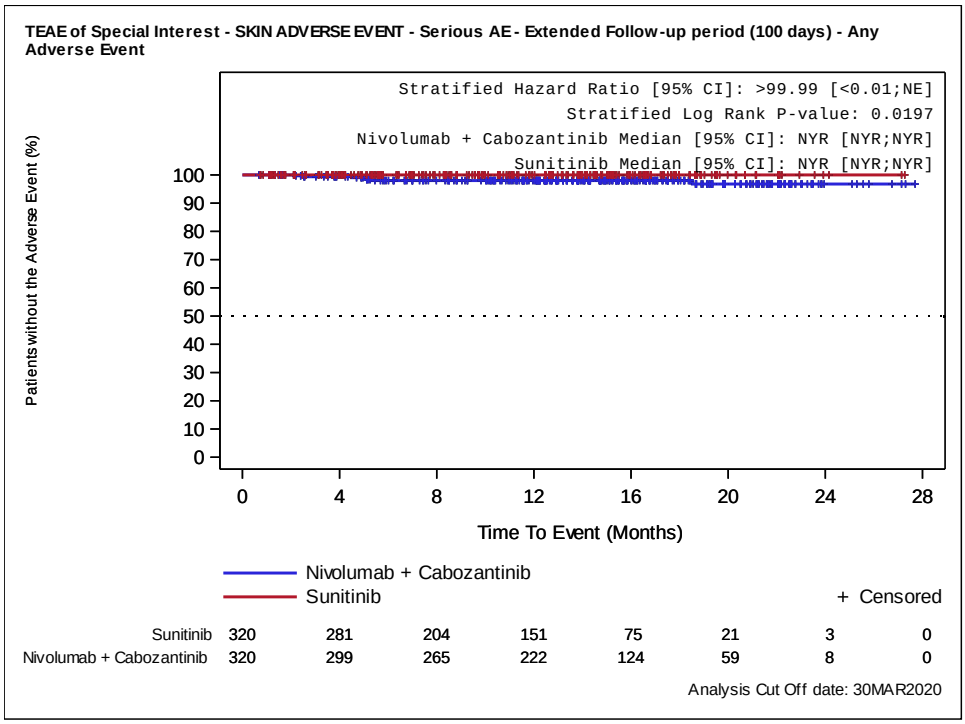


Abbildung 432: Kaplan-Meier-Plot für schwerwiegende UE von besonderem Interesse (Dermale Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Gesamtpopulation

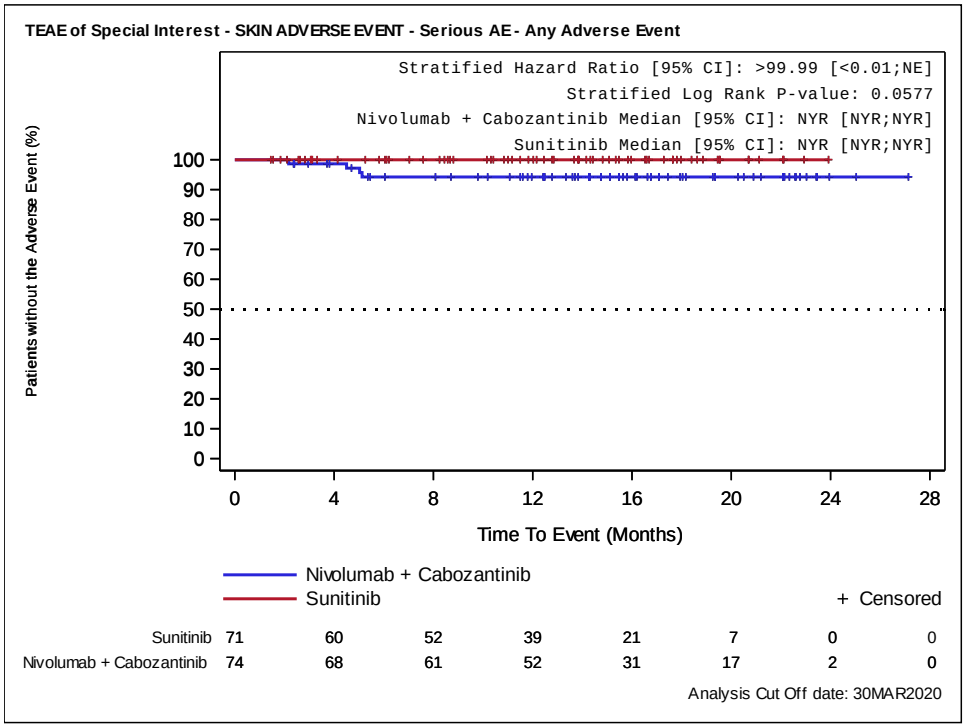


Abbildung 433: Kaplan-Meier-Plot für schwerwiegende UE von besonderem Interesse (Dermale Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D1

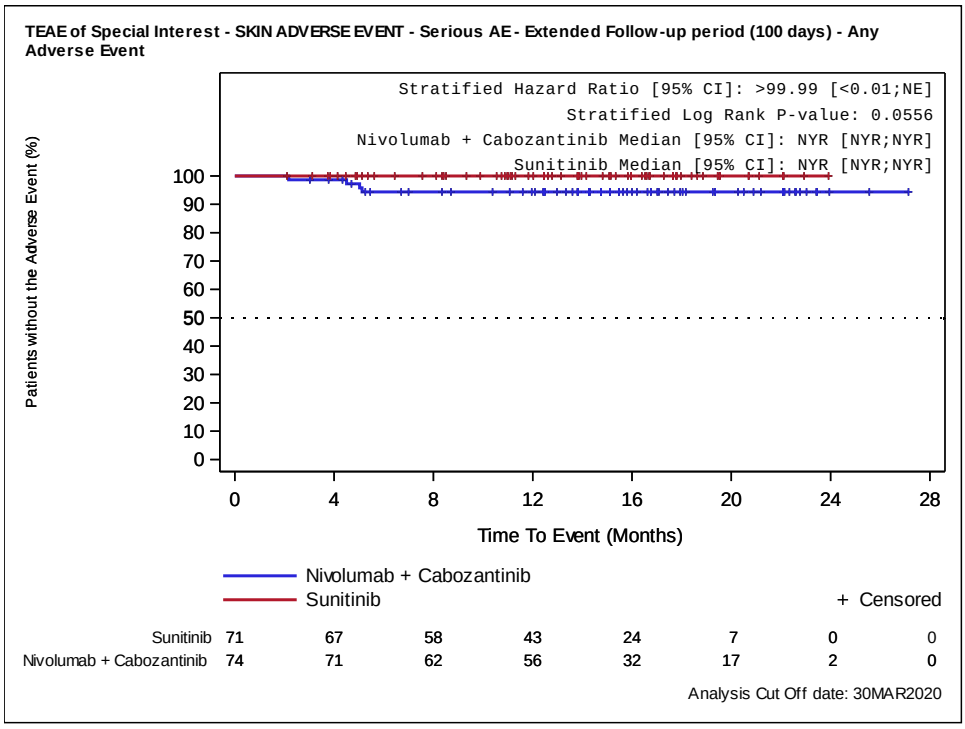


Abbildung 434: Kaplan-Meier-Plot für schwerwiegende UE von besonderem Interesse (Dermale Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D1

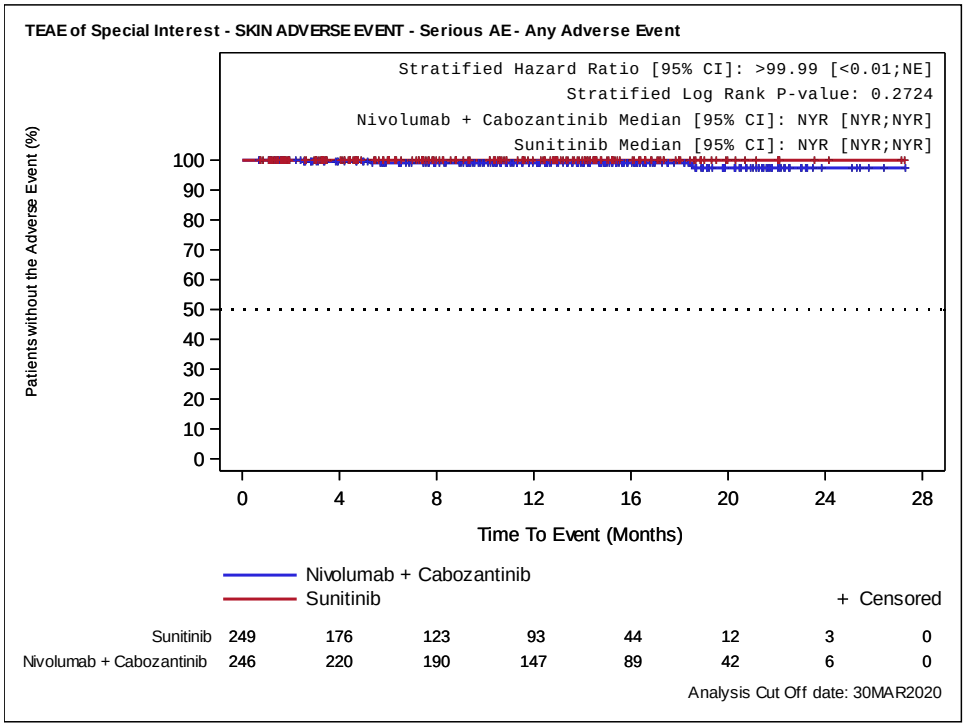


Abbildung 435: Kaplan-Meier-Plot für schwerwiegende UE von besonderem Interesse (Dermale Unerwünschte Ereignisse) mit 30 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D2

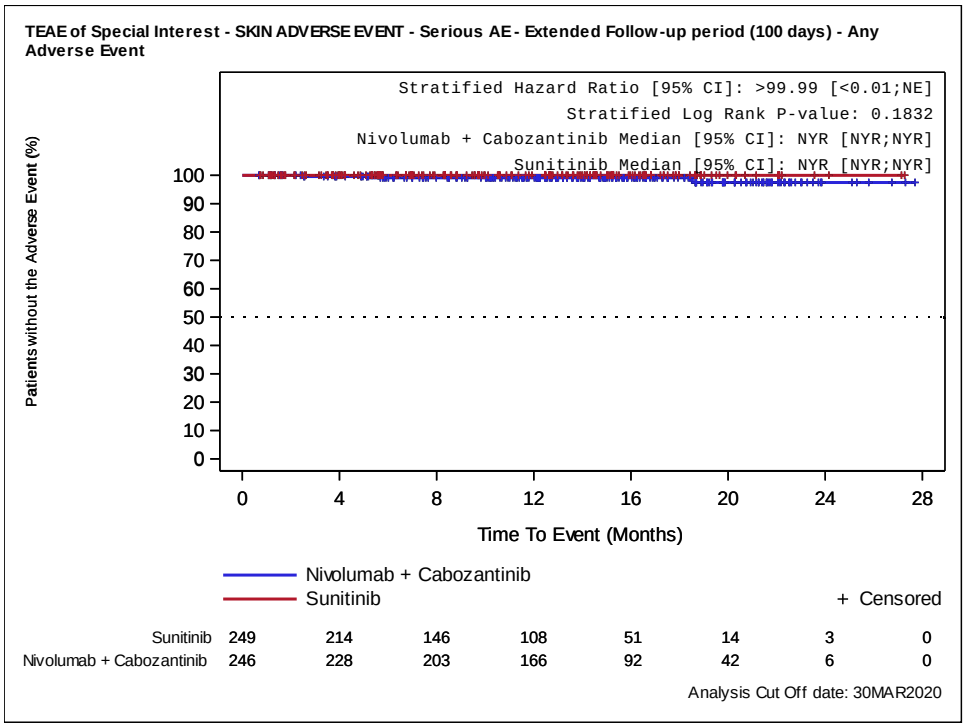


Abbildung 436: Kaplan-Meier-Plot für schwerwiegende UE von besonderem Interesse (Dermale Unerwünschte Ereignisse) mit 100 Tagen Nachverfolgung in der CheckMate 9ER-Studie (Datenschnitt 30.03.2020), Subpopulation D2

Tabelle 4-177: Ergebnisse zu Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse aus RCT (CheckMate-9ER) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Median [95 %-KI] (Monate) [1]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median [95 %-KI] (Monate) [1]**	**HR [95 %-KI] [3]**	**p-Wert [3]**
Datenschnitt vom 30.03.2020					
Gesamtpopulation					
Nebenniereninsuffizienz (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
12/320 (3,8 %)	n. e [n. e; n. e]	1/320 (0,3 %)	n. e [n. e; n. e]	8,88 [1,15; 68,62]	0,0115
Schwere Nebenniereninsuffizienz (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
6/320 (1,9 %)	n. e [n. e; n. e]	0/320 (0,0 %)	n. e [n. e; n. e]	>99,99 [<0,01; n.b.]	0,0529
Schwerwiegende Nebenniereninsuffizienz (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
6/320 (1,9 %)	n. e [n. e; n. e]	0/320 (0,0 %)	n. e [n. e; n. e]	>99,99 [<0,01; n.b.]	0,0547
Nebenniereninsuffizienz (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
12/320 (3,8 %)	n. e [n. e; n. e]	1/320 (0,3 %)	n. e [n. e; n. e]	9,46 [1,23; 72,99]	0,0086
Schwere Nebenniereninsuffizienz (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
6/320 (1,9 %)	n. e [n. e; n. e]	0/320 (0,0 %)	n. e [n. e; n. e]	>99,99 [<0,01; n.b.]	0,0410
Schwerwiegende Nebenniereninsuffizienz (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
6/320 (1,9 %)	n. e [n. e; n. e]	0/320 (0,0 %)	n. e [n. e; n. e]	>99,99 [<0,01; n.b.]	0,0407
Diabetes Mellitus (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
0/320 (0,0 %)	n. e [n. e; n. e]	0/320 (0,0 %)	n. e [n. e; n. e]	n.b. [n.b.; n.b.]	–
Schwerer Diabetes Mellitus (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
0/320 (0,0 %)	n. e [n. e; n. e]	0/320 (0,0 %)	n. e [n. e; n. e]	n.b. [n.b.; n.b.]	–
Schwerwiegender Diabetes Mellitus (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
0/320 (0,0 %)	n. e [n. e; n. e]	0/320 (0,0 %)	n. e [n. e; n. e]	n.b. [n.b.; n.b.]	–
Diabetes Mellitus (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
0/320 (0,0 %)	n. e [n. e; n. e]	0/320 (0,0 %)	n. e [n. e; n. e]	n.b. [n.b.; n.b.]	–

Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Median [95 %-KI] (Monate) [1]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median [95 %-KI] (Monate) [1]**	**HR [95 %-KI] [3]**	**p-Wert [3]**
Schwerer Diabetes Mellitus (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
0/320 (0,0 %)	n. e [n. e; n. e]	0/320 (0,0 %)	n. e [n. e; n. e]	n.b. [n.b.; n.b.]	–
Schwerwiegender Diabetes Mellitus (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
0/320 (0,0 %)	n. e [n. e; n. e]	0/320 (0,0 %)	n. e [n. e; n. e]	n.b. [n.b.; n.b.]	–
Diarrhoe/Kolitis (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
206/320 (64,4 %)	539,00 [447,00; 660,00]	151/320 (47,2 %)	7,52 [5,78; 11,93]	1,22 [0,98; 1,50]	0,0705
Schwere Diarrhoe/Kolitis (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
23/320 (7,2 %)	n. e [n. e; n. e]	14/320 (4,4 %)	n. e [n. e; n. e]	1,30 [0,66; 2,53]	0,4456
Schwerwiegende Diarrhoe/Kolitis (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
16/320 (5,0 %)	n. e [n. e; n. e]	1/320 (0,3 %)	n. e [n. e; n. e]	13,17 [1,74; 99,51]	0,0012
Diarrhoe/Kolitis (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
207/320 (64,7 %)	539,00 [447,00; 677,00]	152/320 (47,5 %)	10,28 [6,47; 15,70]	1,29 [1,05; 1,60]	0,0160
Schwere Diarrhoe/Kolitis (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
24/320 (7,5 %)	n. e [n. e; n. e]	15/320 (4,7 %)	n. e [n. e; n. e]	1,32 [0,69; 2,54]	0,3975
Schwerwiegende Diarrhoe/Kolitis (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
16/320 (5,0 %)	n. e [n. e; n. e]	2/320 (0,6 %)	n. e [n. e; n. e]	6,90 [1,58; 30,11]	0,0029
Hepatitis (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
123/320 (38,4 %)	n. e [2030,00; n. e]	68/320 (21,3 %)	n. e [n. e; n. e]	1,77 [1,31; 2,38]	0,0001
Schwere Hepatitis (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
31/320 (9,7 %)	n. e [n. e; n. e]	13/320 (4,1 %)	n. e [n. e; n. e]	2,14 [1,12; 4,10]	0,0190
Schwerwiegende Hepatitis (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
7/320 (2,2 %)	n. e [n. e; n. e]	5/320 (1,6 %)	n. e [n. e; n. e]	1,30 [0,41; 4,11]	0,6545
Hepatitis (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
124/320 (38,8 %)	n. e [2030,00; n. e]	72/320 (22,5 %)	n. e [n. e; n. e]	1,75 [1,30; 2,34]	0,0002

Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Median [95 %-KI] (Monate) [1]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median [95 %-KI] (Monate) [1]**	**HR [95 %-KI] [3]**	**p-Wert [3]**
Schwere Hepatitis (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
31/320 (9,7 %)	n. e [n. e; n. e]	15/320 (4,7 %)	n. e [n. e; n. e]	1,98 [1,07; 3,67]	0,0272
Schwerwiegende Hepatitis (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
7/320 (2,2 %)	n. e [n. e; n. e]	6/320 (1,9 %)	n. e [n. e; n. e]	1,12 [0,38; 3,35]	0,8370
Überempfindlichkeit (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
9/320 (2,8 %)	n. e [n. e; n. e]	6/320 (1,9 %)	n. e [n. e; n. e]	1,33 [0,47; 3,79]	0,5898
Schwere Überempfindlichkeit (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
0/320 (0,0 %)	n. e [n. e; n. e]	2/320 (0,6 %)	n. e [n. e; n. e]	<0,01 [<0,01; n.b.]	0,0976
Schwerwiegende Überempfindlichkeit (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
1/320 (0,3 %)	n. e [n. e; n. e]	2/320 (0,6 %)	n. e [n. e; n. e]	0,41 [0,04; 4,66]	0,4559
Überempfindlichkeit (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
9/320 (2,8 %)	n. e [n. e; n. e]	7/320 (2,2 %)	n. e [n. e; n. e]	1,21 [0,45; 3,27]	0,7073
Schwere Überempfindlichkeit (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
0/320 (0,0 %)	n. e [n. e; n. e]	2/320 (0,6 %)	n. e [n. e; n. e]	<0,01 [<0,01; n.b.]	0,1495
Schwerwiegende Überempfindlichkeit (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
1/320 (0,3 %)	n. e [n. e; n. e]	2/320 (0,6 %)	n. e [n. e; n. e]	0,49 [0,04; 5,43]	0,5536
Schilddrüsenüberfunktion (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
32/320 (10,0 %)	n. e [n. e; n. e]	9/320 (2,8 %)	n. e [n. e; n. e]	3,27 [1,56; 6,85]	0,0009
Schwere Schilddrüsenüberfunktion (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
2/320 (0,6 %)	n. e [n. e; n. e]	0/320 (0,0 %)	n. e [n. e; n. e]	>99,99 [<0,01; n.b.]	0,1636
Schwerwiegende Schilddrüsenüberfunktion (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
2/320 (0,6 %)	n. e [n. e; n. e]	0/320 (0,0 %)	n. e [n. e; n. e]	>99,99 [<0,01; n.b.]	0,1556
Schilddrüsenüberfunktion (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
32/320 (10,0 %)	n. e [n. e; n. e]	9/320 (2,8 %)	n. e [n. e; n. e]	3,35 [1,60; 7,03]	0,0007

Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Median [95 %-KI] (Monate) [1]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median [95 %-KI] (Monate) [1]**	**HR [95 %-KI] [3]**	**p-Wert [3]**
Schwere Schilddrüsenüberfunktion (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
2/320 (0,6 %)	n. e [n. e; n. e]	0/320 (0,0 %)	n. e [n. e; n. e]	>99,99 [<0,01; n.b.]	0,1604
Schwerwiegende Schilddrüsenüberfunktion (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
2/320 (0,6 %)	n. e [n. e; n. e]	0/320 (0,0 %)	n. e [n. e; n. e]	>99,99 [<0,01; n.b.]	0,1556
Hypophysitis (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
2/320 (0,6 %)	n. e [n. e; n. e]	0/320 (0,0 %)	n. e [n. e; n. e]	>99,99 [<0,01; n.b.]	0,2679
Schwere Hypophysitis (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
1/320 (0,3 %)	n. e [n. e; n. e]	0/320 (0,0 %)	n. e [n. e; n. e]	>99,99 [<0,01; n.b.]	0,5329
Schwerwiegende Hypophysitis (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
1/320 (0,3 %)	n. e [n. e; n. e]	0/320 (0,0 %)	n. e [n. e; n. e]	>99,99 [<0,01; n.b.]	0,5329
Hypophysitis (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
2/320 (0,6 %)	n. e [n. e; n. e]	0/320 (0,0 %)	n. e [n. e; n. e]	>99,99 [<0,01; n.b.]	0,2482
Schwere Hypophysitis (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
1/320 (0,3 %)	n. e [n. e; n. e]	0/320 (0,0 %)	n. e [n. e; n. e]	>99,99 [<0,01; n.b.]	0,5050
Schwerwiegende Hypophysitis (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
1/320 (0,3 %)	n. e [n. e; n. e]	0/320 (0,0 %)	n. e [n. e; n. e]	>99,99 [<0,01; n.b.]	0,5050
Schilddrüsenunterfunktion (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
109/320 (34,1 %)	n. e [n. e; n. e]	95/320 (29,7 %)	n. e [15,18; n. e]	0,96 [0,73; 1,27]	0,7653
Schwere Schilddrüsenunterfunktion (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
1/320 (0,3 %)	n. e [n. e; n. e]	1/320 (0,3 %)	n. e [n. e; n. e]	0,53 [0,03; 9,58]	0,6661
Schwerwiegende Schilddrüsenunterfunktion (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
1/320 (0,3 %)	n. e [n. e; n. e]	0/320 (0,0 %)	n. e [n. e; n. e]	>99,99 [<0,01; n.b.]	0,3297
Schilddrüsenunterfunktion (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
109/320 (34,1 %)	n. e [n. e; n. e]	96/320 (30,0 %)	n. e [17,97; n. e]	1,02 [0,77; 1,34]	0,8922

Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Median [95 %-KI] (Monate) [1]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median [95 %-KI] (Monate) [1]**	**HR [95 %-KI] [3]**	**p-Wert [3]**
Schwere Schilddrüsenunterfunktion (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
1/320 (0,3 %)	n. e [n. e; n. e]	1/320 (0,3 %)	n. e [n. e; n. e]	0,64 [0,04; 11,12]	0,7597
Schwerwiegende Schilddrüsenunterfunktion (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
1/320 (0,3 %)	n. e [n. e; n. e]	0/320 (0,0 %)	n. e [n. e; n. e]	>99,99 [<0,01; n.b.]	0,3094
Schilddrüsenunterfunktion/ Thyreoiditis (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
110/320 (34,4 %)	n. e [n. e; n. e]	95/320 (29,7 %)	n. e [15,18; n. e]	0,97 [0,73; 1,28]	0,8292
Schwere Schilddrüsenunterfunktion/ Thyreoiditis (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
2/320 (0,6 %)	n. e [n. e; n. e]	1/320 (0,3 %)	n. e [n. e; n. e]	1,43 [0,12; 16,71]	0,7748
Schwerwiegende Schilddrüsenunterfunktion/ Thyreoiditis (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
2/320 (0,6 %)	n. e [n. e; n. e]	0/320 (0,0 %)	n. e [n. e; n. e]	>99,99 [<0,01; n.b.]	0,1626
Schilddrüsenunterfunktion/ Thyreoiditis (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
110/320 (34,4 %)	n. e [n. e; n. e]	96/320 (30,0 %)	n. e [17,97; n. e]	1,03 [0,78; 1,36]	0,8237
Schwere Schilddrüsenunterfunktion/ Thyreoiditis (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
2/320 (0,6 %)	n. e [n. e; n. e]	1/320 (0,3 %)	n. e [n. e; n. e]	1,59 [0,14; 18,14]	0,7083
Schwerwiegende Schilddrüsenunterfunktion/ Thyreoiditis (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
2/320 (0,6 %)	n. e [n. e; n. e]	0/320 (0,0 %)	n. e [n. e; n. e]	>99,99 [<0,01; n.b.]	0,1539
Thyreoiditis (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
3/320 (0,9 %)	n. e [n. e; n. e]	0/320 (0,0 %)	n. e [n. e; n. e]	>99,99 [<0,01; n.b.]	0,0851
Schwere Thyreoiditis (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
1/320 (0,3 %)	n. e [n. e; n. e]	0/320 (0,0 %)	n. e [n. e; n. e]	>99,99 [<0,01; n.b.]	0,3173
Schwerwiegende Thyreoiditis (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
1/320 (0,3 %)	n. e [n. e; n. e]	0/320 (0,0 %)	n. e [n. e; n. e]	>99,99 [<0,01; n.b.]	0,3173
Thyreoiditis (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
3/320 (0,9 %)	n. e [n. e; n. e]	0/320 (0,0 %)	n. e [n. e; n. e]	>99,99 [<0,01; n.b.]	0,0851

Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Median [95 %-KI] (Monate) [1]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median [95 %-KI] (Monate) [1]**	**HR [95 %-KI] [3]**	**p-Wert [3]**
Schwere Thyreoiditis (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
1/320 (0,3 %)	n. e [n. e; n. e]	0/320 (0,0 %)	n. e [n. e; n. e]	>99,99 [<0,01; n.b.]	0,3173
Schwerwiegende Thyreoiditis (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
1/320 (0,3 %)	n. e [n. e; n. e]	0/320 (0,0 %)	n. e [n. e; n. e]	>99,99 [<0,01; n.b.]	0,3173
Nephritis und Nierenfunktionsstörung (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
58/320 (18,1 %)	n. e [n. e; n. e]	52/320 (16,3 %)	n. e [n. e; n. e]	0,92 [0,63; 1,35]	0,6703
Schwere Nephritis und Nierenfunktionsstörung (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
7/320 (2,2 %)	n. e [n. e; n. e]	4/320 (1,3 %)	n. e [n. e; n. e]	1,31 [0,37; 4,62]	0,6721
Schwerwiegende Nephritis und Nierenfunktionsstörung (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
4/320 (1,3 %)	n. e [n. e; n. e]	6/320 (1,9 %)	n. e [n. e; n. e]	0,57 [0,16; 2,02]	0,3736
Nephritis und Nierenfunktionsstörung (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
59/320 (18,4 %)	n. e [n. e; n. e]	53/320 (16,6 %)	n. e [n. e; n. e]	0,96 [0,66; 1,40]	0,8396
Schwere Nephritis und Nierenfunktionsstörung (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
7/320 (2,2 %)	n. e [n. e; n. e]	5/320 (1,6 %)	n. e [n. e; n. e]	1,06 [0,32; 3,45]	0,9272
Schwerwiegende Nephritis und Nierenfunktionsstörung (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
4/320 (1,3 %)	n. e [n. e; n. e]	7/320 (2,2 %)	n. e [n. e; n. e]	0,48 [0,14; 1,67]	0,2409
Pneumonitis (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
17/320 (5,3 %)	n. e [n. e; n. e]	0/320 (0,0 %)	n. e [n. e; n. e]	>99,99 [<0,01; n.b.]	0,0002
Schwere Pneumonitis (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
5/320 (1,6 %)	n. e [n. e; n. e]	0/320 (0,0 %)	n. e [n. e; n. e]	>99,99 [<0,01; n.b.]	0,0485
Schwerwiegende Pneumonitis (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
9/320 (2,8 %)	n. e [n. e; n. e]	0/320 (0,0 %)	n. e [n. e; n. e]	>99,99 [<0,01; n.b.]	0,0078
Pneumonitis (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
17/320 (5,3 %)	n. e [n. e; n. e]	1/320 (0,3 %)	n. e [n. e; n. e]	14,70 [1,95; >99,99]	0,0005

Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Median [95 %-KI] (Monate) [1]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median [95 %-KI] (Monate) [1]**	**HR [95 %-KI] [3]**	**p-Wert [3]**
Schwere Pneumonitis (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
5/320 (1,6 %)	n. e [n. e; n. e]	0/320 (0,0 %)	n. e [n. e; n. e]	>99,99 [<0,01; n.b.]	0,0466
Schwerwiegende Pneumonitis (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
9/320 (2,8 %)	n. e [n. e; n. e]	1/320 (0,3 %)	n. e [n. e; n. e]	7,24 [0,91; 57,29]	0,0284
Ausschlag (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
115/320 (35,9 %)	n. e [2122,00; n. e]	44/320 (13,8 %)	n. e [n. e; n. e]	2,55 [1,80; 3,62]	<0,0001
Schwerer Ausschlag (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
12/320 (3,8 %)	n. e [n. e; n. e]	0/320 (0,0 %)	n. e [n. e; n. e]	>99,99 [<0,01; n.b.]	0,0017
Schwerwiegender Ausschlag (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
5/320 (1,6 %)	n. e [n. e; n. e]	0/320 (0,0 %)	n. e [n. e; n. e]	>99,99 [<0,01; n.b.]	0,0832
Ausschlag (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
116/320 (36,3 %)	n. e [2122,00; n. e]	45/320 (14,1 %)	n. e [n. e; n. e]	2,64 [1,86; 3,73]	<0,0001
Schwerer Ausschlag (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
12/320 (3,8 %)	n. e [n. e; n. e]	0/320 (0,0 %)	n. e [n. e; n. e]	>99,99 [<0,01; n.b.]	0,0010
Schwerwiegender Ausschlag (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
5/320 (1,6 %)	n. e [n. e; n. e]	0/320 (0,0 %)	n. e [n. e; n. e]	>99,99 [<0,01; n.b.]	0,0564
Subpopulation D1					
Unerwünschte Ereignisse (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
Nebenniereninsuffizienz (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
3/74 (4,1 %)	n. e [n. e; n. e]	0/71 (0,0 %)	n. e [n. e; n. e]	>99,99 [<0,01; n.b.]	0,1188
Schwere Nebenniereninsuffizienz (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
0/74 (0,0 %)	n. e [n. e; n. e]	0/71 (0,0 %)	n. e [n. e; n. e]	n.b. [n.b.; n.b.]	–
Schwerwiegende Nebenniereninsuffizienz (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
0/74 (0,0 %)	n. e [n. e; n. e]	0/71 (0,0 %)	n. e [n. e; n. e]	n.b. [n.b.; n.b.]	–

Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Median [95 %-KI] (Monate) [1]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median [95 %-KI] (Monate) [1]**	**HR [95 %-KI] [3]**	**p-Wert [3]**
Nebenniereninsuffizienz (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
3/74 (4,1 %)	n. e [n. e; n. e]	0/71 (0,0 %)	n. e [n. e; n. e]	>99,99 [<0,01; n.b.]	0,1230
Schwere Nebenniereninsuffizienz (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
0/74 (0,0 %)	n. e [n. e; n. e]	0/71 (0,0 %)	n. e [n. e; n. e]	n.b. [n.b.; n.b.]	–
Schwerwiegende Nebenniereninsuffizienz (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
0/74 (0,0 %)	n. e [n. e; n. e]	0/71 (0,0 %)	n. e [n. e; n. e]	n.b. [n.b.; n.b.]	–
Diabetes Mellitus (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
0/74 (0,0 %)	n. e [n. e; n. e]	0/71 (0,0 %)	n. e [n. e; n. e]	n.b. [n.b.; n.b.]	–
Schwerer Diabetes Mellitus (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
0/74 (0,0 %)	n. e [n. e; n. e]	0/71 (0,0 %)	n. e [n. e; n. e]	n.b. [n.b.; n.b.]	–
Schwerwiegender Diabetes Mellitus (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
0/74 (0,0 %)	n. e [n. e; n. e]	0/71 (0,0 %)	n. e [n. e; n. e]	n.b. [n.b.; n.b.]	–
Diabetes Mellitus (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
0/74 (0,0 %)	n. e [n. e; n. e]	0/71 (0,0 %)	n. e [n. e; n. e]	n.b. [n.b.; n.b.]	–
Schwerer Diabetes Mellitus (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
0/74 (0,0 %)	n. e [n. e; n. e]	0/71 (0,0 %)	n. e [n. e; n. e]	n.b. [n.b.; n.b.]	–
Schwerwiegender Diabetes Mellitus (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
0/74 (0,0 %)	n. e [n. e; n. e]	0/71 (0,0 %)	n. e [n. e; n. e]	n.b. [n.b.; n.b.]	–
Diarrhoe/Kolitis (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
53/74 (71,6 %)	437,00 [227,00; 1061,00]	35/71 (49,3 %)	8,71 [3,48; n. e]	1,59 [1,03; 2,44]	0,0339
Schwere Diarrhoe/Kolitis (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
6/74 (8,1 %)	n. e [n. e; n. e]	4/71 (5,6 %)	n. e [n. e; n. e]	1,19 [0,34; 4,24]	0,7856
Schwerwiegende Diarrhoe/Kolitis (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
6/74 (8,1 %)	n. e [n. e; n. e]	0/71 (0,0 %)	n. e [n. e; n. e]	>99,99 [<0,01; n.b.]	0,0257

Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Median [95 %-KI] (Monate) [1]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median [95 %-KI] (Monate) [1]**	**HR [95 %-KI] [3]**	**p-Wert [3]**
Diarrhoe/Kolitis (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
53/74 (71,6 %)	437,00 [227,00; 1061,00]	36/71 (50,7 %)	8,71 [3,88; n. e]	1,61 [1,05; 2,48]	0,0274
Schwere Diarrhoe/Kolitis (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
6/74 (8,1 %)	n. e [n. e; n. e]	5/71 (7,0 %)	n. e [n. e; n. e]	0,99 [0,30; 3,26]	0,9904
Schwerwiegende Diarrhoe/Kolitis (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
6/74 (8,1 %)	n. e [n. e; n. e]	1/71 (1,4 %)	n. e [n. e; n. e]	5,03 [0,60; 41,93]	0,0975
Hepatitis (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
30/74 (40,5 %)	n. e [601,00; n. e]	23/71 (32,4 %)	n. e [n. e; n. e]	1,24 [0,72; 2,14]	0,4320
Schwere Hepatitis (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
8/74 (10,8 %)	n. e [n. e; n. e]	4/71 (5,6 %)	n. e [n. e; n. e]	1,76 [0,53; 5,86]	0,3507
Schwerwiegende Hepatitis (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
2/74 (2,7 %)	n. e [n. e; n. e]	2/71 (2,8 %)	n. e [n. e; n. e]	0,95 [0,13; 6,76]	0,9605
Hepatitis (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
30/74 (40,5 %)	n. e [601,00; n. e]	23/71 (32,4 %)	n. e [n. e; n. e]	1,26 [0,73; 2,18]	0,3996
Schwere Hepatitis (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
8/74 (10,8 %)	n. e [n. e; n. e]	4/71 (5,6 %)	n. e [n. e; n. e]	1,86 [0,56; 6,18]	0,3040
Schwerwiegende Hepatitis (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
2/74 (2,7 %)	n. e [n. e; n. e]	2/71 (2,8 %)	n. e [n. e; n. e]	0,97 [0,14; 6,88]	0,9750
Überempfindlichkeit (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
2/74 (2,7 %)	n. e [n. e; n. e]	1/71 (1,4 %)	n. e [n. e; n. e]	1,77 [0,16; 19,56]	0,6363
Schwere Überempfindlichkeit (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
0/74 (0,0 %)	n. e [n. e; n. e]	0/71 (0,0 %)	n. e [n. e; n. e]	n.b. [n.b.; n.b.]	–
Schwerwiegende Überempfindlichkeit (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
0/74 (0,0 %)	n. e [n. e; n. e]	0/71 (0,0 %)	n. e [n. e; n. e]	n.b. [n.b.; n.b.]	–

Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Median [95 %-KI] (Monate) [1]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median [95 %-KI] (Monate) [1]**	**HR [95 %-KI] [3]**	**p-Wert [3]**
Überempfindlichkeit (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
2/74 (2,7 %)	n. e [n. e; n. e]	1/71 (1,4 %)	n. e [n. e; n. e]	1,79 [0,16; 19,81]	0,6287
Schwere Überempfindlichkeit (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
0/74 (0,0 %)	n. e [n. e; n. e]	0/71 (0,0 %)	n. e [n. e; n. e]	n.b. [n.b.; n.b.]	–
Schwerwiegende Überempfindlichkeit (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
0/74 (0,0 %)	n. e [n. e; n. e]	0/71 (0,0 %)	n. e [n. e; n. e]	n.b. [n.b.; n.b.]	–
Schilddrüsenüberfunktion (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
10/74 (13,5 %)	n. e [n. e; n. e]	6/71 (8,5 %)	n. e [n. e; n. e]	1,52 [0,55; 4,20]	0,4079
Schwere Schilddrüsenüberfunktion (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
1/74 (1,4 %)	n. e [n. e; n. e]	0/71 (0,0 %)	n. e [n. e; n. e]	>99,99 [<0,01; n.b.]	0,3320
Schwerwiegende Schilddrüsenüberfunktion (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
0/74 (0,0 %)	n. e [n. e; n. e]	0/71 (0,0 %)	n. e [n. e; n. e]	n.b. [n.b.; n.b.]	–
Schilddrüsenüberfunktion (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
10/74 (13,5 %)	n. e [n. e; n. e]	6/71 (8,5 %)	n. e [n. e; n. e]	1,55 [0,56; 4,26]	0,3918
Schwere Schilddrüsenüberfunktion (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
1/74 (1,4 %)	n. e [n. e; n. e]	0/71 (0,0 %)	n. e [n. e; n. e]	>99,99 [<0,01; n.b.]	0,3245
Schwerwiegende Schilddrüsenüberfunktion (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
0/74 (0,0 %)	n. e [n. e; n. e]	0/71 (0,0 %)	n. e [n. e; n. e]	n.b. [n.b.; n.b.]	–
Hypophysitis (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
0/74 (0,0 %)	n. e [n. e; n. e]	0/71 (0,0 %)	n. e [n. e; n. e]	n.b. [n.b.; n.b.]	–
Schwere Hypophysitis (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
0/74 (0,0 %)	n. e [n. e; n. e]	0/71 (0,0 %)	n. e [n. e; n. e]	n.b. [n.b.; n.b.]	–
Schwerwiegende Hypophysitis (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
0/74 (0,0 %)	n. e [n. e; n. e]	0/71 (0,0 %)	n. e [n. e; n. e]	n.b. [n.b.; n.b.]	–

Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Median [95 %-KI] (Monate) [1]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median [95 %-KI] (Monate) [1]**	**HR [95 %-KI] [3]**	**p-Wert [3]**
Hypophysitis (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
0/74 (0,0 %)	n. e [n. e; n. e]	0/71 (0,0 %)	n. e [n. e; n. e]	n.b. [n.b.; n.b.]	–
Schwere Hypophysitis (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
0/74 (0,0 %)	n. e [n. e; n. e]	0/71 (0,0 %)	n. e [n. e; n. e]	n.b. [n.b.; n.b.]	–
Schwerwiegende Hypophysitis (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
0/74 (0,0 %)	n. e [n. e; n. e]	0/71 (0,0 %)	n. e [n. e; n. e]	n.b. [n.b.; n.b.]	–
Schilddrüsenunterfunktion (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
20/74 (27,0 %)	n. e [1731,00; n. e]	23/71 (32,4 %)	17,97 [14,00; n. e]	0,67 [0,37; 1,23]	0,1977
Schwere Schilddrüsenunterfunktion (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
0/74 (0,0 %)	n. e [n. e; n. e]	0/71 (0,0 %)	n. e [n. e; n. e]	n.b. [n.b.; n.b.]	–
Schwerwiegende Schilddrüsenunterfunktion (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
0/74 (0,0 %)	n. e [n. e; n. e]	0/71 (0,0 %)	n. e [n. e; n. e]	n.b. [n.b.; n.b.]	–
Schilddrüsenunterfunktion (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
20/74 (27,0 %)	n. e [n. e; n. e]	23/71 (32,4 %)	17,97 [14,03; n. e]	0,71 [0,39; 1,30]	0,2632
Schwere Schilddrüsenunterfunktion (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
0/74 (0,0 %)	n. e [n. e; n. e]	0/71 (0,0 %)	n. e [n. e; n. e]	n.b. [n.b.; n.b.]	–
Schwerwiegende Schilddrüsenunterfunktion (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
0/74 (0,0 %)	n. e [n. e; n. e]	0/71 (0,0 %)	n. e [n. e; n. e]	n.b. [n.b.; n.b.]	–
Schilddrüsenunterfunktion/ Thyreoiditis (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
20/74 (27,0 %)	n. e [n. e; n. e]	23/71 (32,4 %)	17,97 [14,00; n. e]	0,68 [0,37; 1,24]	0,2011
Schwere Schilddrüsenunterfunktion/ Thyreoiditis (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
0/74 (0,0 %)	n. e [n. e; n. e]	0/71 (0,0 %)	n. e [n. e; n. e]	n.b. [n.b.; n.b.]	–
Schwerwiegende Schilddrüsenunterfunktion/ Thyreoiditis (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
0/74 (0,0 %)	n. e [n. e; n. e]	0/71 (0,0 %)	n. e [n. e; n. e]	n.b. [n.b.; n.b.]	–

Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Median [95 %-KI] (Monate) [1]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median [95 %-KI] (Monate) [1]**	**HR [95 %-KI] [3]**	**p-Wert [3]**
Schilddrüsenunterfunktion/ Thyreoiditis (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
20/74 (27,0 %)	n. e [n. e; n. e]	23/71 (32,4 %)	17,97 [14,03; n. e]	0,71 [0,39; 1,30]	0,2686
Schwere Schilddrüsenunterfunktion/ Thyreoiditis (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
0/74 (0,0 %)	n. e [n. e; n. e]	0/71 (0,0 %)	n. e [n. e; n. e]	n.b. [n.b.; n.b.]	–
Schwerwiegende Schilddrüsenunterfunktion/ Thyreoiditis (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
0/74 (0,0 %)	n. e [n. e; n. e]	0/71 (0,0 %)	n. e [n. e; n. e]	n.b. [n.b.; n.b.]	–
Thyreoiditis (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
2/74 (2,7 %)	n. e [n. e; n. e]	0/71 (0,0 %)	n. e [n. e; n. e]	>99,99 [<0,01; n.b.]	0,1609
Schwere Thyreoiditis (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
0/74 (0,0 %)	n. e [n. e; n. e]	0/71 (0,0 %)	n. e [n. e; n. e]	n.b. [n.b.; n.b.]	–
Schwerwiegende Thyreoiditis (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
0/74 (0,0 %)	n. e [n. e; n. e]	0/71 (0,0 %)	n. e [n. e; n. e]	n.b. [n.b.; n.b.]	–
Thyreoiditis (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
2/74 (2,7 %)	n. e [n. e; n. e]	0/71 (0,0 %)	n. e [n. e; n. e]	>99,99 [<0,01; n.b.]	0,1609
Schwere Thyreoiditis (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
0/74 (0,0 %)	n. e [n. e; n. e]	0/71 (0,0 %)	n. e [n. e; n. e]	n.b. [n.b.; n.b.]	–
Schwerwiegende Thyreoiditis (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
0/74 (0,0 %)	n. e [n. e; n. e]	0/71 (0,0 %)	n. e [n. e; n. e]	n.b. [n.b.; n.b.]	–
Nephritis und Nierenfunktionsstörung (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
15/74 (20,3 %)	n. e [n. e; n. e]	10/71 (14,1 %)	n. e [n. e; n. e]	1,35 [0,61; 3,02]	0,4608
Schwere Nephritis und Nierenfunktionsstörung (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
2/74 (2,7 %)	n. e [n. e; n. e]	1/71 (1,4 %)	n. e [n. e; n. e]	1,71 [0,16; 18,91]	0,6558
Schwerwiegende Nephritis und Nierenfunktionsstörung (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
2/74 (2,7 %)	n. e [n. e; n. e]	1/71 (1,4 %)	n. e [n. e; n. e]	1,63 [0,15; 17,97]	0,6874

Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Median [95 %-KI] (Monate) [1]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median [95 %-KI] (Monate) [1]**	**HR [95 %-KI] [3]**	**p-Wert [3]**
Nephritis und Nierenfunktionsstörung (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
15/74 (20,3 %)	n. e [n. e; n. e]	10/71 (14,1 %)	n. e [n. e; n. e]	1,42 [0,63; 3,16]	0,3949
Schwere Nephritis und Nierenfunktionsstörung (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
2/74 (2,7 %)	n. e [n. e; n. e]	1/71 (1,4 %)	n. e [n. e; n. e]	1,89 [0,17; 20,86]	0,5969
Schwerwiegende Nephritis und Nierenfunktionsstörung (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
2/74 (2,7 %)	n. e [n. e; n. e]	1/71 (1,4 %)	n. e [n. e; n. e]	1,78 [0,16; 19,68]	0,6316
Pneumonitis (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
2/74 (2,7 %)	n. e [n. e; n. e]	0/71 (0,0 %)	n. e [n. e; n. e]	>99,99 [<0,01; n.b.]	0,3184
Schwere Pneumonitis (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
1/74 (1,4 %)	n. e [n. e; n. e]	0/71 (0,0 %)	n. e [n. e; n. e]	>99,99 [<0,01; n.b.]	0,3865
Schwerwiegende Pneumonitis (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
2/74 (2,7 %)	n. e [n. e; n. e]	0/71 (0,0 %)	n. e [n. e; n. e]	>99,99 [<0,01; n.b.]	0,2649
Pneumonitis (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
2/74 (2,7 %)	n. e [n. e; n. e]	0/71 (0,0 %)	n. e [n. e; n. e]	>99,99 [<0,01; n.b.]	0,2733
Schwere Pneumonitis (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
1/74 (1,4 %)	n. e [n. e; n. e]	0/71 (0,0 %)	n. e [n. e; n. e]	>99,99 [<0,01; n.b.]	0,3865
Schwerwiegende Pneumonitis (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
2/74 (2,7 %)	n. e [n. e; n. e]	0/71 (0,0 %)	n. e [n. e; n. e]	>99,99 [<0,01; n.b.]	0,2649
Ausschlag (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
32/74 (43,2 %)	2162,00 [926,00; n. e]	8/71 (11,3 %)	n. e [n. e; n. e]	4,00 [1,84; 8,69]	0,0002
Schwerer Ausschlag (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
5/74 (6,8 %)	n. e [n. e; n. e]	0/71 (0,0 %)	n. e [n. e; n. e]	>99,99 [<0,01; n.b.]	0,0332
Schwerwiegender Ausschlag (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
2/74 (2,7 %)	n. e [n. e; n. e]	0/71 (0,0 %)	n. e [n. e; n. e]	>99,99 [<0,01; n.b.]	0,1787

Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Median [95 %-KI] (Monate) [1]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median [95 %-KI] (Monate) [1]**	**HR [95 %-KI] [3]**	**p-Wert [3]**
Ausschlag (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
32/74 (43,2 %)	2162,00 [926,00; n. e]	9/71 (12,7 %)	n. e [n. e; n. e]	3,69 [1,76; 7,74]	0,0002
Schwerer Ausschlag (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
5/74 (6,8 %)	n. e [n. e; n. e]	0/71 (0,0 %)	n. e [n. e; n. e]	>99,99 [<0,01; n.b.]	0,0285
Schwerwiegender Ausschlag (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
2/74 (2,7 %)	n. e [n. e; n. e]	0/71 (0,0 %)	n. e [n. e; n. e]	>99,99 [<0,01; n.b.]	0,1715
Subpopulation D2					
Nebenniereninsuffizienz (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
9/246 (3,7 %)	n. e [n. e; n. e]	1/249 (0,4 %)	n. e [n. e; n. e]	6,46 [0,81; 51,35]	0,0432
Schwere Nebenniereninsuffizienz (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
6/246 (2,4 %)	n. e [n. e; n. e]	0/249 (0,0 %)	n. e [n. e; n. e]	>99,99 [<0,01; n.b.]	0,0529
Schwerwiegende Nebenniereninsuffizienz (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
6/246 (2,4 %)	n. e [n. e; n. e]	0/249 (0,0 %)	n. e [n. e; n. e]	>99,99 [<0,01; n.b.]	0,0547
Nebenniereninsuffizienz (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
9/246 (3,7 %)	n. e [n. e; n. e]	1/249 (0,4 %)	n. e [n. e; n. e]	7,07 [0,89; 56,08]	0,0314
Schwere Nebenniereninsuffizienz (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
6/246 (2,4 %)	n. e [n. e; n. e]	0/249 (0,0 %)	n. e [n. e; n. e]	>99,99 [<0,01; n.b.]	0,0410
Schwerwiegende Nebenniereninsuffizienz (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
6/246 (2,4 %)	n. e [n. e; n. e]	0/249 (0,0 %)	n. e [n. e; n. e]	>99,99 [<0,01; n.b.]	0,0407
Diabetes Mellitus (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
0/246 (0,0 %)	n. e [n. e; n. e]	0/249 (0,0 %)	n. e [n. e; n. e]	n.b. [n.b.; n.b.]	–
Schwerer Diabetes Mellitus (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
0/246 (0,0 %)	n. e [n. e; n. e]	0/249 (0,0 %)	n. e [n. e; n. e]	n.b. [n.b.; n.b.]	–
Schwerwiegender Diabetes Mellitus (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
0/246 (0,0 %)	n. e [n. e; n. e]	0/249 (0,0 %)	n. e [n. e; n. e]	n.b. [n.b.; n.b.]	–

Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Median [95 %-KI] (Monate) [1]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median [95 %-KI] (Monate) [1]**	**HR [95 %-KI] [3]**	**p-Wert [3]**
Diabetes Mellitus (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
0/246 (0,0 %)	n. e [n. e; n. e]	0/249 (0,0 %)	n. e [n. e; n. e]	n.b. [n.b.; n.b.]	–
Schwerer Diabetes Mellitus (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
0/246 (0,0 %)	n. e [n. e; n. e]	0/249 (0,0 %)	n. e [n. e; n. e]	n.b. [n.b.; n.b.]	–
Schwerwiegender Diabetes Mellitus (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
0/246 (0,0 %)	n. e [n. e; n. e]	0/249 (0,0 %)	n. e [n. e; n. e]	n.b. [n.b.; n.b.]	–
Diarrhoe/Kolitis (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
153/246 (62,2 %)	555,00 [467,00; 693,00]	116/249 (46,6 %)	7,52 [6,18; 11,93]	1,11 [0,87; 1,42]	0,3846
Schwere Diarrhoe/Kolitis (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
17/246 (6,9 %)	n. e [n. e; n. e]	10/249 (4,0 %)	n. e [n. e; n. e]	1,34 [0,61; 2,94]	0,4666
Schwerwiegende Diarrhoe/Kolitis (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
10/246 (4,1 %)	n. e [n. e; n. e]	1/249 (0,4 %)	n. e [n. e; n. e]	8,17 [1,04; 64,15]	0,0175
Diarrhoe/Kolitis (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
154/246 (62,6 %)	555,00 [467,00; 775,00]	116/249 (46,6 %)	8,84 [6,47; n. e]	1,21 [0,95; 1,54]	0,1301
Schwere Diarrhoe/Kolitis (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
18/246 (7,3 %)	n. e [n. e; n. e]	10/249 (4,0 %)	n. e [n. e; n. e]	1,49 [0,68; 3,27]	0,3124
Schwerwiegende Diarrhoe/Kolitis (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
10/246 (4,1 %)	n. e [n. e; n. e]	1/249 (0,4 %)	n. e [n. e; n. e]	8,78 [1,12; 68,93]	0,0128
Hepatitis (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
93/246 (37,8 %)	n. e [1787,00; n. e]	45/249 (18,1 %)	n. e [n. e; n. e]	2,04 [1,43; 2,92]	<0,0001
Schwere Hepatitis (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
23/246 (9,3 %)	n. e [n. e; n. e]	9/249 (3,6 %)	n. e [n. e; n. e]	2,31 [1,07; 5,01]	0,0293
Schwerwiegende Hepatitis (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
5/246 (2,0 %)	n. e [n. e; n. e]	3/249 (1,2 %)	n. e [n. e; n. e]	1,53 [0,36; 6,46]	0,5587

Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Median [95 %-KI] (Monate) [1]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median [95 %-KI] (Monate) [1]**	**HR [95 %-KI] [3]**	**p-Wert [3]**
Hepatitis (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
94/246 (38,2 %)	n. e [1787,00; n. e]	49/249 (19,7 %)	n. e [n. e; n. e]	1,98 [1,40; 2,80]	<0,0001
Schwere Hepatitis (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
23/246 (9,3 %)	n. e [n. e; n. e]	11/249 (4,4 %)	n. e [n. e; n. e]	2,02 [0,99; 4,16]	0,0502
Schwerwiegende Hepatitis (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
5/246 (2,0 %)	n. e [n. e; n. e]	4/249 (1,6 %)	n. e [n. e; n. e]	1,20 [0,32; 4,49]	0,7882
Überempfindlichkeit (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
7/246 (2,8 %)	n. e [n. e; n. e]	5/249 (2,0 %)	n. e [n. e; n. e]	1,24 [0,39; 3,98]	0,7155
Schwere Überempfindlichkeit (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
0/246 (0,0 %)	n. e [n. e; n. e]	2/249 (0,8 %)	n. e [n. e; n. e]	<0,01 [<0,01; n.b.]	0,0976
Schwerwiegende Überempfindlichkeit (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
1/246 (0,4 %)	n. e [n. e; n. e]	2/249 (0,8 %)	n. e [n. e; n. e]	0,41 [0,04; 4,66]	0,4559
Überempfindlichkeit (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
7/246 (2,8 %)	n. e [n. e; n. e]	6/249 (2,4 %)	n. e [n. e; n. e]	1,11 [0,37; 3,32]	0,8545
Schwere Überempfindlichkeit (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
0/246 (0,0 %)	n. e [n. e; n. e]	2/249 (0,8 %)	n. e [n. e; n. e]	<0,01 [<0,01; n.b.]	0,1495
Schwerwiegende Überempfindlichkeit (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
1/246 (0,4 %)	n. e [n. e; n. e]	2/249 (0,8 %)	n. e [n. e; n. e]	0,49 [0,04; 5,43]	0,5536
Schilddrüsenüberfunktion (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
22/246 (8,9 %)	n. e [n. e; n. e]	3/249 (1,2 %)	n. e [n. e; n. e]	6,76 [2,02; 22,61]	0,0003
Schwere Schilddrüsenüberfunktion (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
1/246 (0,4 %)	n. e [n. e; n. e]	0/249 (0,0 %)	n. e [n. e; n. e]	>99,99 [<0,01; n.b.]	0,3173
Schwerwiegende Schilddrüsenüberfunktion (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
2/246 (0,8 %)	n. e [n. e; n. e]	0/249 (0,0 %)	n. e [n. e; n. e]	>99,99 [<0,01; n.b.]	0,1556

Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Median [95 %-KI] (Monate) [1]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median [95 %-KI] (Monate) [1]**	**HR [95 %-KI] [3]**	**p-Wert [3]**
Schilddrüsenüberfunktion (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
22/246 (8,9 %)	n. e [n. e; n. e]	3/249 (1,2 %)	n. e [n. e; n. e]	6,99 [2,09; 23,38]	0,0002
Schwere Schilddrüsenüberfunktion (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
1/246 (0,4 %)	n. e [n. e; n. e]	0/249 (0,0 %)	n. e [n. e; n. e]	>99,99 [<0,01; n.b.]	0,3173
Schwerwiegende Schilddrüsenüberfunktion (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
2/246 (0,8 %)	n. e [n. e; n. e]	0/249 (0,0 %)	n. e [n. e; n. e]	>99,99 [<0,01; n.b.]	0,1556
Hypophysitis (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
2/246 (0,8 %)	n. e [n. e; n. e]	0/249 (0,0 %)	n. e [n. e; n. e]	>99,99 [<0,01; n.b.]	0,2679
Schwere Hypophysitis (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
1/246 (0,4 %)	n. e [n. e; n. e]	0/249 (0,0 %)	n. e [n. e; n. e]	>99,99 [<0,01; n.b.]	0,5329
Schwerwiegende Hypophysitis (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
1/246 (0,4 %)	n. e [n. e; n. e]	0/249 (0,0 %)	n. e [n. e; n. e]	>99,99 [<0,01; n.b.]	0,5329
Hypophysitis (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
2/246 (0,8 %)	n. e [n. e; n. e]	0/249 (0,0 %)	n. e [n. e; n. e]	>99,99 [<0,01; n.b.]	0,2482
Schwere Hypophysitis (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
1/246 (0,4 %)	n. e [n. e; n. e]	0/249 (0,0 %)	n. e [n. e; n. e]	>99,99 [<0,01; n.b.]	0,5050
Schwerwiegende Hypophysitis (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
1/246 (0,4 %)	n. e [n. e; n. e]	0/249 (0,0 %)	n. e [n. e; n. e]	>99,99 [<0,01; n.b.]	0,5050
Schilddrüsenunterfunktion (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
89/246 (36,2 %)	n. e [1682,00; n. e]	72/249 (28,9 %)	n. e [12,45; n. e]	1,05 [0,77; 1,44]	0,7406
Schwere Schilddrüsenunterfunktion (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
1/246 (0,4 %)	n. e [n. e; n. e]	1/249 (0,4 %)	n. e [n. e; n. e]	0,53 [0,03; 9,58]	0,6661
Schwerwiegende Schilddrüsenunterfunktion (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
1/246 (0,4 %)	n. e [n. e; n. e]	0/249 (0,0 %)	n. e [n. e; n. e]	>99,99 [<0,01; n.b.]	0,3297

Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Median [95 %-KI] (Monate) [1]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median [95 %-KI] (Monate) [1]**	**HR [95 %-KI] [3]**	**p-Wert [3]**
Schilddrüsenunterfunktion (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
89/246 (36,2 %)	n. e [n. e; n. e]	73/249 (29,3 %)	n. e [n. e; n. e]	1,12 [0,82; 1,53]	0,4673
Schwere Schilddrüsenunterfunktion (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
1/246 (0,4 %)	n. e [n. e; n. e]	1/249 (0,4 %)	n. e [n. e; n. e]	0,64 [0,04; 11,12]	0,7597
Schwerwiegende Schilddrüsenunterfunktion (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
1/246 (0,4 %)	n. e [n. e; n. e]	0/249 (0,0 %)	n. e [n. e; n. e]	>99,99 [<0,01; n.b.]	0,3094
Schilddrüsenunterfunktion/ Thyreoiditis (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
90/246 (36,6 %)	n. e [1682,00; n. e]	72/249 (28,9 %)	n. e [12,45; n. e]	1,07 [0,78; 1,46]	0,6769
Schwere Schilddrüsenunterfunktion/ Thyreoiditis (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
2/246 (0,8 %)	n. e [n. e; n. e]	1/249 (0,4 %)	n. e [n. e; n. e]	1,43 [0,12; 16,71]	0,7748
Schwerwiegende Schilddrüsenunterfunktion/ Thyreoiditis (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
2/246 (0,8 %)	n. e [n. e; n. e]	0/249 (0,0 %)	n. e [n. e; n. e]	>99,99 [<0,01; n.b.]	0,1626
Schilddrüsenunterfunktion/ Thyreoiditis (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
90/246 (36,6 %)	n. e [n. e; n. e]	73/249 (29,3 %)	n. e [n. e; n. e]	1,14 [0,83; 1,55]	0,4144
Schwere Schilddrüsenunterfunktion/ Thyreoiditis (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
2/246 (0,8 %)	n. e [n. e; n. e]	1/249 (0,4 %)	n. e [n. e; n. e]	1,59 [0,14; 18,14]	0,7083
Schwerwiegende Schilddrüsenunterfunktion/ Thyreoiditis (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
2/246 (0,8 %)	n. e [n. e; n. e]	0/249 (0,0 %)	n. e [n. e; n. e]	>99,99 [<0,01; n.b.]	0,1539
Thyreoiditis (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
1/246 (0,4 %)	n. e [n. e; n. e]	0/249 (0,0 %)	n. e [n. e; n. e]	>99,99 [<0,01; n.b.]	0,3173
Schwere Thyreoiditis (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
1/246 (0,4 %)	n. e [n. e; n. e]	0/249 (0,0 %)	n. e [n. e; n. e]	>99,99 [<0,01; n.b.]	0,3173
Schwerwiegende Thyreoiditis (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
1/246 (0,4 %)	n. e [n. e; n. e]	0/249 (0,0 %)	n. e [n. e; n. e]	>99,99 [<0,01; n.b.]	0,3173

Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Median [95 %-KI] (Monate) [1]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median [95 %-KI] (Monate) [1]**	**HR [95 %-KI] [3]**	**p-Wert [3]**
Thyreoiditis (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
1/246 (0,4 %)	n. e [n. e; n. e]	0/249 (0,0 %)	n. e [n. e; n. e]	>99,99 [<0,01; n.b.]	0,3173
Schwere Thyreoiditis (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
1/246 (0,4 %)	n. e [n. e; n. e]	0/249 (0,0 %)	n. e [n. e; n. e]	>99,99 [<0,01; n.b.]	0,3173
Schwerwiegende Thyreoiditis (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
1/246 (0,4 %)	n. e [n. e; n. e]	0/249 (0,0 %)	n. e [n. e; n. e]	>99,99 [<0,01; n.b.]	0,3173
Nephritis und Nierenfunktionsstörung (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
43/246 (17,5 %)	n. e [n. e; n. e]	42/249 (16,9 %)	n. e [n. e; n. e]	0,82 [0,53; 1,27]	0,3722
Schwere Nephritis und Nierenfunktionsstörung (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
5/246 (2,0 %)	n. e [n. e; n. e]	3/249 (1,2 %)	n. e [n. e; n. e]	1,18 [0,27; 5,19]	0,8289
Schwerwiegende Nephritis und Nierenfunktionsstörung (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
2/246 (0,8 %)	n. e [n. e; n. e]	5/249 (2,0 %)	n. e [n. e; n. e]	0,34 [0,07; 1,79]	0,1837
Nephritis und Nierenfunktionsstörung (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
44/246 (17,9 %)	n. e [n. e; n. e]	43/249 (17,3 %)	n. e [n. e; n. e]	0,86 [0,56; 1,32]	0,4885
Schwere Nephritis und Nierenfunktionsstörung (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
5/246 (2,0 %)	n. e [n. e; n. e]	4/249 (1,6 %)	n. e [n. e; n. e]	0,86 [0,22; 3,39]	0,8294
Schwerwiegende Nephritis und Nierenfunktionsstörung (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
2/246 (0,8 %)	n. e [n. e; n. e]	6/249 (2,4 %)	n. e [n. e; n. e]	0,27 [0,05; 1,38]	0,0934
Pneumonitis (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
15/246 (6,1 %)	n. e [n. e; n. e]	0/249 (0,0 %)	n. e [n. e; n. e]	>99,99 [<0,01; n.b.]	0,0004
Schwere Pneumonitis (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
4/246 (1,6 %)	n. e [n. e; n. e]	0/249 (0,0 %)	n. e [n. e; n. e]	>99,99 [<0,01; n.b.]	0,0762
Schwerwiegende Pneumonitis (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
7/246 (2,8 %)	n. e [n. e; n. e]	0/249 (0,0 %)	n. e [n. e; n. e]	>99,99 [<0,01; n.b.]	0,0154

Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Median [95 %-KI] (Monate) [1]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median [95 %-KI] (Monate) [1]**	**HR [95 %-KI] [3]**	**p-Wert [3]**
Pneumonitis (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
15/246 (6,1 %)	n. e [n. e; n. e]	1/249 (0,4 %)	n. e [n. e; n. e]	13,48 [1,78; >99,99]	0,0010
Schwere Pneumonitis (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
4/246 (1,6 %)	n. e [n. e; n. e]	0/249 (0,0 %)	n. e [n. e; n. e]	>99,99 [<0,01; n.b.]	0,0731
Schwerwiegende Pneumonitis (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
7/246 (2,8 %)	n. e [n. e; n. e]	1/249 (0,4 %)	n. e [n. e; n. e]	5,95 [0,73; 48,47]	0,0580
Ausschlag (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
83/246 (33,7 %)	n. e [2122,00; n. e]	36/249 (14,5 %)	n. e [n. e; n. e]	2,23 [1,51; 3,31]	<0,0001
Schwerer Ausschlag (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
7/246 (2,8 %)	n. e [n. e; n. e]	0/249 (0,0 %)	n. e [n. e; n. e]	>99,99 [<0,01; n.b.]	0,0211
Schwerwiegender Ausschlag (mit Nachbeobachtung 30 Tage)					
3/246 (1,2 %)	n. e [n. e; n. e]	0/249 (0,0 %)	n. e [n. e; n. e]	>99,99 [<0,01; n.b.]	0,2724
Ausschlag (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
84/246 (34,1 %)	n. e [2122,00; n. e]	36/249 (14,5 %)	n. e [n. e; n. e]	2,37 [1,60; 3,51]	<0,0001
Schwerer Ausschlag (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
7/246 (2,8 %)	n. e [n. e; n. e]	0/249 (0,0 %)	n. e [n. e; n. e]	>99,99 [<0,01; n.b.]	0,0143
Schwerwiegender Ausschlag (mit Nachbeobachtung 100 Tage)					
3/246 (1,2 %)	n. e [n. e; n. e]	0/249 (0,0 %)	n. e [n. e; n. e]	>99,99 [<0,01; n.b.]	0,1832

HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; n.e.: nicht erreicht.

Tabelle 4-178: Ergebnisse zu Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Andere unerwünschte Ereignisse aus RCT (CheckMate-9ER) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Cabozantinib und Nivolumab	Sunitinib
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Datenschnitt vom 30.03.2020		
Nachverfolgungsperiode: 30 Tage		
Gesamtpopulation		
Gesamte SOC	6/320 (1,9)	0/320 (0,0)
Enzephalitis	2/320 (0,6)	0/320 (0,0)
Guillain-Barre-Syndrom	1/320 (0,3)	0/320 (0,0)
Myokarditis	1/320 (0,3)	0/320 (0,0)
Pankreatitis	1/320 (0,3)	0/320 (0,0)
Subpopulation D1		
Gesamte SOC	2/74 (2,7)	0/71 (0,0)
Enzephalitis	0/74 (0,0)	0/71 (0,0)
Guillain-Barre-Syndrom	0/74 (0,0)	0/71 (0,0)
Myokarditis	1/74 (1,4)	0/71 (0,0)
Pankreatitis	0/74 (0,0)	0/71 (0,0)
Uveitis	1/74 (1,4)	0/71 (0,0)
Subpopulation D2		
Gesamte SOC	4/246 (1,6)	0/249 (0,0)
Enzephalitis	2/246 (0,8)	0/249 (0,0)
Guillain-Barre-Syndrom	1/246 (0,4)	0/249 (0,0)
Myokarditis	0/246 (0,0)	0/249 (0,0)
Pankreatitis	1/246 (0,4)	0/249 (0,0)
Uveitis	0/246 (0,0)	0/249 (0,0)
Nachverfolgungsperiode: 100 Tage		
Gesamtpopulation		
Gesamte SOC	7/320 (2,2)	1/320 (0,3)

Endpunkt	Cabozantinib und Nivolumab	Sunitinib
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Enzephalitis	2/320 (0,6)	0/320 (0,0)
Guillain-Barre-Syndrom	1/320 (0,3)	0/320 (0,0)
Myokarditis	1/320 (0,3)	0/320 (0,0)
Pankreatitis	2/320 (0,6)	0/320 (0,0)
Subpopulation D1		
Gesamte SOC	2/74 (2,7)	1/71 (1,4)
Enzephalitis	0/74 (0,0)	0/71 (0,0)
Guillain-Barre-Syndrom	0/74 (0,0)	0/71 (0,0)
Myokarditis	1/74 (1,4)	0/71 (0,0)
Pankreatitis	0/74 (0,0)	0/71 (0,0)
Uveitis	1/74 (1,4)	1/71 (1,4)
Subpopulation D2		
Gesamte SOC	5/246 (2,0)	0/249 (0,0)
Enzephalitis	2/246 (0,8)	0/249 (0,0)
Guillain-Barre-Syndrom	1/246 (0,4)	0/249 (0,0)
Myokarditis	0/246 (0,0)	0/249 (0,0)
Pankreatitis	2/246 (0,8)	0/249 (0,0)
Uveitis	0/246 (0,0)	0/249 (0,0)

Tabelle 4-179: Unerwünschte Ereignisse (mit Nachbeobachtung 30 Tage) aus RCT (CheckMate-9ER) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Datenschnitt vom 30.03.2020						
Gesamtpopulation						
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems						
Gesamte SOC	85/320 (26,6)	2615,00 [2615,00; n. e.]	146/320 (45,6)	9,82 [7,49; 25,76]	0,40 [0,31; 0,53]	<0,0001
Anämie	48/320 (15,0)	2615,00 [2615,00; n. e.]	81/320 (25,3)	n. e. [22,67; n. e.]	0,43 [0,30; 0,61]	<0,0001
Leukopenie	7/320 (2,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	24/320 (7,5)	25,76 [25,76; n. e.]	0,24 [0,10; 0,56]	0,0003
Neutropenie	15/320 (4,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	50/320 (15,6)	22,67 [22,54; 25,76]	0,23 [0,13; 0,41]	<0,0001
Thrombozytopenie	25/320 (7,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	62/320 (19,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,33 [0,21; 0,53]	<0,0001
Herzerkrankungen						
Gesamte SOC	23/320 (7,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	17/320 (5,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,11 [0,59; 2,10]	0,7521

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Median [95 %-KI] (Monate) [a]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median [95 %-KI] (Monate) [a]**	**HR [95 %-KI] [b]**	**p-Wert [c]**
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths						
Gesamte SOC	17/320 (5,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	10/320 (3,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,38 [0,62; 3,05]	0,4240
Endokrine Erkrankungen						
Gesamte SOC	128/320 (40,0)	n. e. [1656,00; n. e.]	100/320 (31,3)	n. e. [14,03; n. e.]	1,13 [0,87; 1,48]	0,3445
Nebenniereninsuffizienz	11/320 (3,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/320 (0,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	8,10 [1,04; 63,12]	0,0176
Schilddrüsenüberfunktion	32/320 (10,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	9/320 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,27 [1,56; 6,85]	0,0009
Schilddrüsenunterfunktion	109/320 (34,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	94/320 (29,4)	n. e. [15,18; n. e.]	0,97 [0,73; 1,28]	0,8243
Augenerkrankungen						
Gesamte SOC	38/320 (11,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	31/320 (9,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,94 [0,58; 1,53]	0,8098
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
Gesamte SOC	267/320 (83,4)	187,00 [141,00; 230,00]	252/320 (78,8)	0,72 [0,66; 0,85]	0,77 [0,64; 0,91]	0,0033

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Abdominalschmerz	50/320 (15,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	27/320 (8,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,49 [0,93; 2,39]	0,0978
Schmerzen Oberbauch	22/320 (6,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	21/320 (6,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,86 [0,47; 1,57]	0,6139
Obstipation	39/320 (12,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	40/320 (12,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,85 [0,55; 1,33]	0,4787
Diarrhoe	204/320 (63,8)	555,00 [467,00; 683,00]	151/320 (47,2)	7,52 [5,78; 11,93]	1,19 [0,96; 1,48]	0,1030
Mundtrockenheit	21/320 (6,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	12/320 (3,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,61 [0,79; 3,27]	0,1901
Dyspepsie	26/320 (8,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	39/320 (12,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,54 [0,33; 0,90]	0,0153
Flatulenz	13/320 (4,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	16/320 (5,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,60 [0,28; 1,26]	0,1693
Gastroösophageale Refluxerkrankung	25/320 (7,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	36/320 (11,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,56 [0,34; 0,94]	0,0263
Hämorrhoiden	12/320 (3,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	6/320 (1,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,62 [0,60; 4,35]	0,3347

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Übelkeit	85/320 (26,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	98/320 (30,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,71 [0,53; 0,95]	0,0228
Mundschmerzen	12/320 (3,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	11/320 (3,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,96 [0,42; 2,18]	0,9150
Stomatitis	54/320 (16,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	79/320 (24,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,53 [0,38; 0,76]	0,0004
Zahnschmerzen	10/320 (3,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	8/320 (2,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,94 [0,37; 2,40]	0,8923
Erbrechen	55/320 (17,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	66/320 (20,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,65 [0,45; 0,93]	0,0183
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
Gesamte SOC	221/320 (69,1)	302,00 [233,00; 401,00]	229/320 (71,6)	1,64 [1,15; 2,10]	0,75 [0,62; 0,90]	0,0024
Asthenie	71/320 (22,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	59/320 (18,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,05 [0,74; 1,48]	0,7922
Schüttelfrost	14/320 (4,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	10/320 (3,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,20 [0,53; 2,72]	0,6579

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Ermüdung	103/320 (32,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	111/320 (34,7)	n. e. [16,33; n. e.]	0,77 [0,59; 1,01]	0,0590
Unwohlsein	12/320 (3,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	17/320 (5,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,56 [0,27; 1,20]	0,1311
Schleimhautentzündung	66/320 (20,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	81/320 (25,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,67 [0,48; 0,94]	0,0180
Ödem peripher	34/320 (10,6)	n. e. [2553,00; n. e.]	28/320 (8,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,93 [0,56; 1,55]	0,7928
Schmerz	16/320 (5,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	21/320 (6,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,67 [0,35; 1,28]	0,2187
Fieber	39/320 (12,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	27/320 (8,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,18 [0,72; 1,95]	0,5017
Leber- und Gallenerkrankungen						
Gesamte SOC	53/320 (16,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	38/320 (11,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,24 [0,82; 1,89]	0,3055
Lebertoxizität	18/320 (5,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	10/320 (3,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,74 [0,80; 3,76]	0,1579

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Ikterus	1/320 (0,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	10/320 (3,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,09 [0,01; 0,70]	0,0038
Erkrankungen des Immunsystems						
Gesamte SOC	12/320 (3,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	6/320 (1,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,75 [0,65; 4,69]	0,2600
Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
Gesamte SOC	168/320 (52,5)	1179,00 [995,00; 1482,00]	109/320 (34,1)	n. e. [12,75; n. e.]	1,28 [1,00; 1,64]	0,0458
Grippe	14/320 (4,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	5/320 (1,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,39 [0,85; 6,68]	0,0872
Nasopharyngitis	22/320 (6,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	14/320 (4,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,20 [0,61; 2,37]	0,5936
Pneumonie	14/320 (4,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	16/320 (5,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,66 [0,32; 1,38]	0,2678
Infektion der oberen Atemwege	36/320 (11,3)	n. e. [2375,00; n. e.]	12/320 (3,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,19 [1,13; 4,23]	0,0171
Harnwegsinfektion	25/320 (7,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	21/320 (6,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,88 [0,49; 1,59]	0,6759

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen						
Gesamte SOC	55/320 (17,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	29/320 (9,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,53 [0,97; 2,41]	0,0668
Untersuchungen						
Gesamte SOC	215/320 (67,2)	404,00 [322,00; 605,00]	177/320 (55,3)	5,52 [3,48; 9,26]	1,17 [0,96; 1,43]	0,1167
Alaninaminotransferase erhöht	90/320 (28,1)	2684,00 [2684,00; n. e.]	27/320 (8,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,23 [2,10; 4,98]	<0,0001
Amylase erhöht	47/320 (14,7)	n. e. [2448,00; n. e.]	29/320 (9,1)	27,14 [22,67; 27,14]	1,35 [0,84; 2,15]	0,2120
Aspartataminotransferase erhöht	81/320 (25,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	35/320 (10,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,18 [1,46; 3,24]	<0,0001
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	37/320 (11,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	26/320 (8,1)	25,20 [25,20; n. e.]	1,27 [0,77; 2,11]	0,3487
Bilirubin im Blut erhöht	18/320 (5,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	13/320 (4,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,10 [0,53; 2,28]	0,8026
Cholesterin im Blut erhöht	7/320 (2,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	10/320 (3,1)	26,45 [22,67; 26,45]	0,49 [0,18; 1,31]	0,1451

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Kreatinin im Blut erhöht	42/320 (13,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	43/320 (13,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,80 [0,52; 1,23]	0,3004
Laktatdehydrogenase im Blut erhöht	12/320 (3,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	3/320 (0,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,67 [1,03; 13,09]	0,0318
Thyreotropin im Blut erhöht	26/320 (8,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	20/320 (6,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,15 [0,64; 2,07]	0,6376
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	13/320 (4,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	7/320 (2,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,71 [0,68; 4,31]	0,2506
Lipase erhöht	53/320 (16,6)	n. e. [2448,00; n. e.]	38/320 (11,9)	27,14 [23,13; 27,14]	1,24 [0,81; 1,88]	0,3156
Lymphozytenzahl erniedrigt	6/320 (1,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	10/320 (3,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,55 [0,20; 1,51]	0,2365
Neutrophilenzahl erniedrigt	12/320 (3,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	27/320 (8,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,40 [0,20; 0,78]	0,0059
Thrombozytenzahl erniedrigt	18/320 (5,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	61/320 (19,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,24 [0,14; 0,40]	<0,0001
Transaminasen erhöht	12/320 (3,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	7/320 (2,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,38 [0,54; 3,53]	0,5039

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Median [95 %-KI] (Monate) [a]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median [95 %-KI] (Monate) [a]**	**HR [95 %-KI] [b]**	**p-Wert [c]**
Gewicht erniedrigt	35/320 (10,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	10/320 (3,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,16 [1,56; 6,39]	0,0007
Leukozytenzahl erniedrigt	7/320 (2,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	18/320 (5,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,33 [0,14; 0,79]	0,0094
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
Gesamte SOC	194/320 (60,6)	660,00 [509,00; 920,00]	137/320 (42,8)	16,39 [7,95; n. e.]	1,35 [1,09; 1,69]	0,0067
Appetit vermindert	90/320 (28,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	65/320 (20,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,19 [0,86; 1,64]	0,2938
Dehydratation	11/320 (3,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	10/320 (3,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,91 [0,38; 2,14]	0,8212
Hyperglykämie	28/320 (8,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	14/320 (4,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,67 [0,88; 3,19]	0,1151
Hyperkaliämie	21/320 (6,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	6/320 (1,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,60 [1,04; 6,50]	0,0346
Hypalbuminämie	18/320 (5,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	12/320 (3,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,31 [0,63; 2,72]	0,4731

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Hypokalzämie	22/320 (6,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	6/320 (1,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,99 [1,21; 7,41]	0,0129
Hypokaliämie	17/320 (5,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	11/320 (3,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,26 [0,59; 2,71]	0,5530
Hypomagnesiämie	44/320 (13,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	15/320 (4,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,56 [1,42; 4,61]	0,0012
Hyponatriämie	51/320 (15,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	28/320 (8,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,44 [0,90; 2,29]	0,1276
Hypophosphatämie	46/320 (14,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	18/320 (5,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,34 [1,35; 4,04]	0,0017
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen						
Gesamte SOC	172/320 (53,8)	986,00 [782,00; 1360,00]	124/320 (38,8)	19,75 [10,25; n. e.]	1,19 [0,95; 1,51]	0,1365
Arthralgie	59/320 (18,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	29/320 (9,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,69 [1,08; 2,64]	0,0213
Rückenschmerzen	58/320 (18,1)	n. e. [2356,00; n. e.]	40/320 (12,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,15 [0,77; 1,74]	0,4933

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Muskelspasmen	38/320 (11,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	5/320 (1,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	6,47 [2,54; 16,52]	<0,0001
Muskuläre Schwäche	11/320 (3,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	8/320 (2,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,07 [0,43; 2,68]	0,8897
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	17/320 (5,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	10/320 (3,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,25 [0,56; 2,77]	0,5896
Myalgie	16/320 (5,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	22/320 (6,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,54 [0,27; 1,06]	0,0682
Schmerz in einer Extremität	30/320 (9,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	29/320 (9,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,77 [0,46; 1,30]	0,3328
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)						
Gesamte SOC	33/320 (10,3)	n. e. [2556,00; n. e.]	25/320 (7,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,99 [0,58; 1,68]	0,9689
Progression einer bösartigen Neubildung	13/320 (4,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	14/320 (4,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,71 [0,33; 1,54]	0,3865
Erkrankungen des Nervensystems						
Gesamte SOC	163/320 (50,9)	963,00 [713,00; 1925,00]	146/320 (45,6)	12,58 [7,52; 20,24]	0,94 [0,75; 1,18]	0,5930

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Schwindelgefühl	33/320 (10,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	19/320 (5,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,40 [0,79; 2,48]	0,2445
Dysgeusie	76/320 (23,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	69/320 (21,6)	25,89 [n. e.; n. e.]	0,98 [0,71; 1,37]	0,9266
Kopfschmerzen	50/320 (15,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	37/320 (11,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,11 [0,72; 1,71]	0,6341
Parästhesie	11/320 (3,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	8/320 (2,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,89 [0,35; 2,29]	0,8116
Geschmacksstörung	6/320 (1,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	10/320 (3,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,48 [0,17; 1,34]	0,1523
Psychiatrische Erkrankungen						
Gesamte SOC	59/320 (18,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	38/320 (11,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,28 [0,85; 1,93]	0,2434
Depression	15/320 (4,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	9/320 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,34 [0,58; 3,07]	0,4907
Schlaflosigkeit	27/320 (8,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	15/320 (4,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,49 [0,79; 2,82]	0,2159

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Erkrankungen der Nieren und Harnwege						
Gesamte SOC	73/320 (22,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	65/320 (20,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,95 [0,68; 1,33]	0,7716
Akute Nierenschädigung	8/320 (2,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	12/320 (3,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,51 [0,21; 1,28]	0,1477
Hämaturie	9/320 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	14/320 (4,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,44 [0,18; 1,04]	0,0553
Proteinurie	33/320 (10,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	25/320 (7,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,17 [0,69; 1,97]	0,5542
Nierenversagen	10/320 (3,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	4/320 (1,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,09 [0,65; 6,70]	0,2055
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse						
Gesamte SOC	33/320 (10,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	20/320 (6,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,36 [0,78; 2,39]	0,2753
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums						
Gesamte SOC	165/320 (51,6)	1130,00 [683,00; 1482,00]	123/320 (38,4)	21,29 [14,06; n. e.]	1,23 [0,97; 1,55]	0,0872

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Husten	55/320 (17,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	51/320 (15,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,88 [0,60; 1,30]	0,5317
Dysphonie	55/320 (17,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	11/320 (3,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	4,71 [2,46; 9,02]	<0,0001
Dyspnoe	29/320 (9,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	29/320 (9,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,83 [0,49; 1,40]	0,4894
Epistaxis	22/320 (6,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	32/320 (10,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,58 [0,33; 1,00]	0,0463
Schmerzen im Oropharynx	29/320 (9,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	12/320 (3,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,15 [1,10; 4,23]	0,0225
Pneumonitis	15/320 (4,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/320 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	>99,99 [<0,01; n. b.]	0,0005
Lungenembolie	20/320 (6,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	6/320 (1,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,76 [1,10; 6,91]	0,0241
Rhinorrhoe	12/320 (3,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	3/320 (0,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,08 [0,86; 11,00]	0,0679
Hustensyndrom der oberen Atemwege	12/320 (3,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/320 (0,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	4,48 [0,99; 20,29]	0,0333

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes						
Gesamte SOC	234/320 (73,1)	233,00 [197,00; 279,00]	187/320 (58,4)	3,55 [3,25; 4,40]	1,22 [1,00; 1,48]	0,0477
Alopezie	17/320 (5,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	6/320 (1,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,40 [0,94; 6,12]	0,0596
Akneähnliche Dermatitis	13/320 (4,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	8/320 (2,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,40 [0,58; 3,39]	0,4585
Trockene Haut	21/320 (6,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	15/320 (4,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,19 [0,61; 2,32]	0,6120
Erythem	12/320 (3,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	3/320 (0,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,99 [0,83; 10,80]	0,0792
Änderungen der Haarfarbe	10/320 (3,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	7/320 (2,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,32 [0,50; 3,48]	0,5729
Palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom	128/320 (40,0)	n. e. [2070,00; n. e.]	130/320 (40,6)	11,60 [7,43; n. e.]	0,85 [0,66; 1,09]	0,1836
Pruritus	60/320 (18,8)	2595,00 [2274,00; n. e.]	14/320 (4,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,71 [2,06; 6,66]	<0,0001

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Median [95 %-KI] (Monate) [a]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median [95 %-KI] (Monate) [a]**	**HR [95 %-KI] [b]**	**p-Wert [c]**
Ausschlag	69/320 (21,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	26/320 (8,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,49 [1,58; 3,92]	<0,0001
Ausschlag makulo-papulös	26/320 (8,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	5/320 (1,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	4,23 [1,62; 11,09]	0,0014
Gelbe Hautfarbe	0/320 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	22/320 (6,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	<0,01 [<0,01; n. b.]	<0,0001
Gefässerkrankungen						
Gesamte SOC	130/320 (40,6)	n. e. [1662,00; n. e.]	133/320 (41,6)	14,19 [9,76; n. e.]	0,84 [0,66; 1,07]	0,1636
Hypertonie	111/320 (34,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	119/320 (37,2)	n. e. [10,48; n. e.]	0,83 [0,64; 1,08]	0,1620
Hypotonie	13/320 (4,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	5/320 (1,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,98 [0,70; 5,59]	0,1897
Subpopulation D1						
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems						
Gesamte SOC	23/74 (31,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	34/71 (47,9)	11,04 [5,52; n. e.]	0,49 [0,29; 0,84]	0,0086

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Anämie	9/74 (12,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	17/71 (23,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,37 [0,16; 0,85]	0,0155
Neutropenie	6/74 (8,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	12/71 (16,9)	22,54 [22,54; n. e.]	0,41 [0,15; 1,09]	0,0662
Thrombozytopenie	10/74 (13,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	23/71 (32,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,36 [0,17; 0,75]	0,0045
Endokrine Erkrankungen						
Gesamte SOC	28/74 (37,8)	n. e. [1469,00; n. e.]	25/71 (35,2)	17,97 [12,45; n. e.]	0,97 [0,56; 1,67]	0,9114
Schilddrüsenüberfunktion	10/74 (13,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	6/71 (8,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,52 [0,55; 4,20]	0,4079
Schilddrüsenunterfunktion	20/74 (27,0)	n. e. [1731,00; n. e.]	23/71 (32,4)	17,97 [14,00; n. e.]	0,67 [0,37; 1,23]	0,1977
Augenerkrankungen						
Gesamte SOC	13/74 (17,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	8/71 (11,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,22 [0,50; 3,00]	0,6654

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
Gesamte SOC	64/74 (86,5)	179,00 [141,00; 233,00]	63/71 (88,7)	0,62 [0,46; 0,92]	0,62 [0,43; 0,89]	0,0085
Abdominalschmerz	8/74 (10,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	11/71 (15,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,61 [0,24; 1,52]	0,2811
Schmerzen Oberbauch	8/74 (10,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	4/71 (5,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,73 [0,52; 5,79]	0,3653
Obstipation	7/74 (9,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	11/71 (15,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,55 [0,21; 1,43]	0,2166
Diarrhoe	53/74 (71,6)	437,00 [227,00; 1061,00]	35/71 (49,3)	8,71 [3,48; n. e.]	1,59 [1,03; 2,44]	0,0339
Dyspepsie	10/74 (13,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	12/71 (16,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,71 [0,31; 1,65]	0,4275
Gastroösophageale Refluxerkrankung	9/74 (12,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	7/71 (9,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,09 [0,40; 2,92]	0,8710
Übelkeit	23/74 (31,1)	n. e. [1567,00; n. e.]	27/71 (38,0)	n. e. [9,99; n. e.]	0,70 [0,40; 1,23]	0,2140

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Stomatitis	12/74 (16,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	23/71 (32,4)	n. e. [18,17; n. e.]	0,37 [0,18; 0,75]	0,0042
Erbrechen	12/74 (16,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	17/71 (23,9)	n. e. [18,83; n. e.]	0,54 [0,26; 1,15]	0,1057
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
Gesamte SOC	56/74 (75,7)	243,00 [145,00; 371,00]	57/71 (80,3)	1,61 [0,72; 2,07]	0,79 [0,54; 1,16]	0,2319
Asthenie	16/74 (21,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	13/71 (18,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,09 [0,52; 2,27]	0,8177
Ermüdung	30/74 (40,5)	n. e. [854,00; n. e.]	37/71 (52,1)	8,97 [2,83; n. e.]	0,70 [0,43; 1,13]	0,1459
Schleimhautentzündung	20/74 (27,0)	n. e. [2244,00; n. e.]	25/71 (35,2)	n. e. [17,48; n. e.]	0,63 [0,35; 1,15]	0,1273
Fieber	9/74 (12,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	6/71 (8,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,20 [0,42; 3,37]	0,7360
Leber- und Gallenerkrankungen						
Gesamte SOC	9/74 (12,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	10/71 (14,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,84 [0,34; 2,06]	0,6950

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
Gesamte SOC	39/74 (52,7)	1117,00 [720,00; n. e.]	23/71 (32,4)	n. e. [12,91; n. e.]	1,42 [0,84; 2,41]	0,1852
Infektion der oberen Atemwege	8/74 (10,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	4/71 (5,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,57 [0,47; 5,24]	0,4606
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen						
Gesamte SOC	11/74 (14,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	8/71 (11,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,12 [0,45; 2,81]	0,8071
Untersuchungen						
Gesamte SOC	56/74 (75,7)	237,00 [184,00; 365,00]	47/71 (66,2)	4,83 [2,10; 8,28]	1,32 [0,89; 1,96]	0,1655
Alaninaminotransferase erhöht	20/74 (27,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	10/71 (14,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,88 [0,88; 4,03]	0,0972
Amylase erhöht	13/74 (17,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	9/71 (12,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,29 [0,55; 3,02]	0,5606
Aspartataminotransferase erhöht	20/74 (27,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	12/71 (16,9)	n. e. [20,47; n. e.]	1,60 [0,78; 3,28]	0,1943

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	8/74 (10,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	6/71 (8,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,18 [0,41; 3,42]	0,7372
Kreatinin im Blut erhöht	9/74 (12,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	8/71 (11,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,03 [0,40; 2,68]	0,9495
Thyreotropin im Blut erhöht	10/74 (13,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	3/71 (4,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,12 [0,86; 11,37]	0,0690
Lipase erhöht	14/74 (18,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	15/71 (21,1)	n. e. [20,47; n. e.]	0,78 [0,38; 1,63]	0,5265
Neutrophilenzahl erniedrigt	5/74 (6,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	9/71 (12,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,48 [0,16; 1,44]	0,1832
Thrombozytenzahl erniedrigt	8/74 (10,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	16/71 (22,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,43 [0,18; 0,99]	0,0435
Gewicht erniedrigt	12/74 (16,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/71 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	5,95 [1,33; 26,62]	0,0080
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
Gesamte SOC	56/74 (75,7)	473,00 [233,00; 890,00]	34/71 (47,9)	16,39 [4,27; n. e.]	1,76 [1,14; 2,70]	0,0096

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Appetit vermindert	31/74 (41,9)	n. e. [1193,00; n. e.]	15/71 (21,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,92 [1,03; 3,55]	0,0357
Hyperglykämie	8/74 (10,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	7/71 (9,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,99 [0,36; 2,74]	0,9850
Hypokalzämie	8/74 (10,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/71 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,32 [0,70; 15,68]	0,1077
Hypomagnesiämie	15/74 (20,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	3/71 (4,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	4,52 [1,31; 15,65]	0,0090
Hyponatriämie	13/74 (17,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	8/71 (11,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,30 [0,53; 3,16]	0,5626
Hypophosphatämie	11/74 (14,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	4/71 (5,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,61 [0,83; 8,22]	0,0879
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen						
Gesamte SOC	41/74 (55,4)	795,00 [499,00; n. e.]	33/71 (46,5)	10,25 [6,70; n. e.]	1,08 [0,68; 1,71]	0,7371
Arthralgie	15/74 (20,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	8/71 (11,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,53 [0,65; 3,64]	0,3282

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Rückenschmerzen	12/74 (16,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	7/71 (9,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,54 [0,61; 3,92]	0,3603
Muskelspasmen	12/74 (16,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/71 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	5,50 [1,23; 24,61]	0,0120
Schmerz in einer Extremität	6/74 (8,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	9/71 (12,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,52 [0,18; 1,47]	0,2099
Erkrankungen des Nervensystems						
Gesamte SOC	43/74 (58,1)	752,00 [256,00; 1948,00]	41/71 (57,7)	5,32 [2,79; 14,42]	0,87 [0,57; 1,35]	0,5394
Schwindelgefühl	12/74 (16,2)	n. e. [1948,00; n. e.]	5/71 (7,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,87 [0,65; 5,34]	0,2348
Dysgeusie	22/74 (29,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	22/71 (31,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,86 [0,48; 1,55]	0,6186
Kopfschmerzen	13/74 (17,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	8/71 (11,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,44 [0,60; 3,49]	0,4120
Psychiatrische Erkrankungen						
Gesamte SOC	13/74 (17,6)	n. e. [2290,00; n. e.]	9/71 (12,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,14 [0,49; 2,69]	0,7604

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Erkrankungen der Nieren und Harnwege						
Gesamte SOC	20/74 (27,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	16/71 (22,5)	n. e. [20,04; n. e.]	1,06 [0,55; 2,06]	0,8588
Proteinurie	8/74 (10,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	6/71 (8,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,19 [0,41; 3,44]	0,7475
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse						
Gesamte SOC	9/74 (12,2)	n. e. [2267,00; n. e.]	8/71 (11,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,93 [0,36; 2,42]	0,8835
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums						
Gesamte SOC	41/74 (55,4)	1173,00 [407,00; n. e.]	26/71 (36,6)	n. e. [12,88; n. e.]	1,53 [0,94; 2,51]	0,0872
Husten	15/74 (20,3)	n. e. [2195,00; n. e.]	13/71 (18,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,98 [0,46; 2,06]	0,9555
Dysphonie	16/74 (21,6)	n. e. [2136,00; n. e.]	1/71 (1,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	14,89 [1,97; >99,99]	0,0005
Schmerzen im Oropharynx	14/74 (18,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	4/71 (5,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,12 [1,02; 9,51]	0,0347

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Lungenembolie	8/74 (10,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/71 (1,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	7,23 [0,90; 57,92]	0,0291
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes						
Gesamte SOC	61/74 (82,4)	214,00 [171,00; 256,00]	46/71 (64,8)	3,25 [1,74; 7,36]	1,37 [0,93; 2,02]	0,1093
Alopezie	9/74 (12,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/71 (1,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	7,55 [0,95; 59,94]	0,0246
Trockene Haut	10/74 (13,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	3/71 (4,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,71 [0,74; 9,90]	0,1169
Palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom	33/74 (44,6)	n. e. [513,00; n. e.]	39/71 (54,9)	7,10 [3,48; 12,81]	0,74 [0,46; 1,18]	0,1968
Pruritus	20/74 (27,0)	n. e. [2162,00; n. e.]	3/71 (4,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	6,33 [1,88; 21,38]	0,0007
Ausschlag	18/74 (24,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	5/71 (7,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,32 [1,23; 8,95]	0,0121
Ausschlag makulo-papulös	8/74 (10,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/71 (1,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	7,01 [0,87; 56,40]	0,0333

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Gelbe Hautfarbe	0/74 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	8/71 (11,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	<0,01 [<0,01; n. b.]	0,0033
Gefässerkrankungen						
Gesamte SOC	35/74 (47,3)	n. e. [361,00; n. e.]	37/71 (52,1)	6,24 [2,20; n. e.]	0,83 [0,52; 1,32]	0,4293
Hypertonie	33/74 (44,6)	n. e. [519,00; n. e.]	36/71 (50,7)	6,24 [2,76; n. e.]	0,82 [0,51; 1,32]	0,4098
Subpopulation D2						
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems						
Gesamte SOC	62/246 (25,2)	2615,00 [2615,00; n. e.]	112/249 (45,0)	9,23 [6,90; 25,76]	0,38 [0,27; 0,52]	<0,0001
Anämie	39/246 (15,9)	2615,00 [2615,00; n. e.]	64/249 (25,7)	22,67 [22,67; n. e.]	0,44 [0,29; 0,66]	<0,0001
Leukopenie	4/246 (1,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	17/249 (6,8)	25,76 [25,76; n. e.]	0,20 [0,07; 0,59]	0,0012
Neutropenie	9/246 (3,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	38/249 (15,3)	25,76 [22,67; 25,76]	0,18 [0,09; 0,37]	<0,0001

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Thrombozytopenie	15/246 (6,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	39/249 (15,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,32 [0,17; 0,58]	<0,0001
Herzerkrankungen						
Gesamte SOC	19/246 (7,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	14/249 (5,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,10 [0,55; 2,23]	0,7833
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths						
Gesamte SOC	12/246 (4,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	6/249 (2,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,62 [0,60; 4,39]	0,3364
Endokrine Erkrankungen						
Gesamte SOC	100/246 (40,7)	n. e. [1265,00; n. e.]	75/249 (30,1)	n. e. [11,93; n. e.]	1,19 [0,88; 1,61]	0,2542
Schilddrüsenüberfunktion	22/246 (8,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	3/249 (1,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	6,76 [2,02; 22,61]	0,0003
Schilddrüsenunterfunktion	89/246 (36,2)	n. e. [1682,00; n. e.]	71/249 (28,5)	n. e. [12,45; n. e.]	1,07 [0,78; 1,47]	0,6751
Augenerkrankungen						
Gesamte SOC	25/246 (10,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	23/249 (9,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,85 [0,48; 1,51]	0,5687

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
Gesamte SOC	203/246 (82,5)	187,00 [135,00; 233,00]	189/249 (75,9)	0,72 [0,66; 1,41]	0,82 [0,67; 1,00]	0,0558
Abdominalschmerz	42/246 (17,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	16/249 (6,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,09 [1,17; 3,75]	0,0110
Schmerzen Oberbauch	14/246 (5,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	17/249 (6,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,65 [0,32; 1,34]	0,2436
Obstipation	32/246 (13,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	29/249 (11,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,97 [0,58; 1,61]	0,8954
Diarrhoe	151/246 (61,4)	562,00 [480,00; 782,00]	116/249 (46,6)	7,52 [6,18; 11,93]	1,08 [0,85; 1,38]	0,5086
Mundtrockenheit	16/246 (6,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	9/249 (3,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,67 [0,74; 3,80]	0,2150
Dyspepsie	16/246 (6,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	27/249 (10,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,47 [0,25; 0,88]	0,0155
Flatulenz	8/246 (3,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	10/249 (4,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,59 [0,23; 1,52]	0,2675

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Gastroösophageale Refluxerkrankung	16/246 (6,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	29/249 (11,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,44 [0,24; 0,81]	0,0071
Übelkeit	62/246 (25,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	71/249 (28,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,72 [0,51; 1,01]	0,0563
Mundschmerzen	10/246 (4,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	9/249 (3,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,97 [0,39; 2,40]	0,9463
Stomatitis	42/246 (17,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	56/249 (22,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,61 [0,40; 0,91]	0,0151
Erbrechen	43/246 (17,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	49/249 (19,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,68 [0,45; 1,04]	0,0723
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
Gesamte SOC	165/246 (67,1)	325,00 [237,00; 453,00]	172/249 (69,1)	1,68 [0,95; 2,63]	0,73 [0,59; 0,91]	0,0049
Asthenie	55/246 (22,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	46/249 (18,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,03 [0,70; 1,54]	0,8611
Ermüdung	73/246 (29,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	74/249 (29,7)	n. e. [16,33; n. e.]	0,81 [0,58; 1,12]	0,1957

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Unwohlsein	6/246 (2,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	14/249 (5,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,31 [0,12; 0,83]	0,0146
Schleimhautentzündung	46/246 (18,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	56/249 (22,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,69 [0,47; 1,03]	0,0675
Ödem peripher	28/246 (11,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	23/249 (9,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,94 [0,54; 1,64]	0,8222
Schmerz	14/246 (5,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	18/249 (7,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,69 [0,34; 1,39]	0,2983
Fieber	30/246 (12,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	21/249 (8,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,18 [0,67; 2,08]	0,5611
Leber- und Gallenerkrankungen						
Gesamte SOC	44/246 (17,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	28/249 (11,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,39 [0,86; 2,24]	0,1755
Lebertoxizität	14/246 (5,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	5/249 (2,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,71 [0,98; 7,54]	0,0465
Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
Gesamte SOC	129/246 (52,4)	1179,00 [963,00; 1495,00]	86/249 (34,5)	17,15 [10,05; n. e.]	1,25 [0,94; 1,64]	0,1196

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Median [95 %-KI] (Monate) [a]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median [95 %-KI] (Monate) [a]**	**HR [95 %-KI] [b]**	**p-Wert [c]**
Grippe	10/246 (4,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	3/249 (1,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,79 [0,76; 10,27]	0,1070
Nasopharyngitis	18/246 (7,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	10/249 (4,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,32 [0,60; 2,90]	0,4872
Pneumonie	10/246 (4,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	14/249 (5,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,54 [0,24; 1,23]	0,1381
Infektion der oberen Atemwege	28/246 (11,4)	n. e. [2375,00; n. e.]	8/249 (3,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,49 [1,13; 5,51]	0,0197
Harnwegsinfektion	20/246 (8,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	16/249 (6,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,92 [0,47; 1,80]	0,8033
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen						
Gesamte SOC	44/246 (17,9)	n. e. [2326,00; n. e.]	21/249 (8,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,68 [0,99; 2,86]	0,0505
Untersuchungen						
Gesamte SOC	159/246 (64,6)	552,00 [381,00; 831,00]	130/249 (52,2)	6,21 [3,45; 11,10]	1,12 [0,89; 1,42]	0,3153
Alaninaminotransferase erhöht	70/246 (28,5)	2684,00 [n. e.; n. e.]	17/249 (6,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	4,04 [2,37; 6,88]	<0,0001

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Amylase erhöht	34/246 (13,8)	n. e. [2448,00; n. e.]	20/249 (8,0)	27,14 [22,67; 27,14]	1,37 [0,78; 2,40]	0,2669
Aspartataminotransferase erhöht	61/246 (24,8)	n. e. [2224,00; n. e.]	23/249 (9,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,48 [1,53; 4,02]	0,0001
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	29/246 (11,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	20/249 (8,0)	25,20 [25,20; n. e.]	1,30 [0,73; 2,31]	0,3769
Bilirubin im Blut erhöht	12/246 (4,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	9/249 (3,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,99 [0,40; 2,44]	0,9907
Kreatinin im Blut erhöht	33/246 (13,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	35/249 (14,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,75 [0,46; 1,21]	0,2324
Thyreotropin im Blut erhöht	16/246 (6,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	17/249 (6,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,81 [0,41; 1,62]	0,5543
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	13/246 (5,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	5/249 (2,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,41 [0,85; 6,81]	0,0864
Lipase erhöht	39/246 (15,9)	n. e. [2448,00; n. e.]	23/249 (9,2)	27,14 [23,13; 27,14]	1,55 [0,92; 2,61]	0,0989
Neutrophilenzahl erniedrigt	7/246 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	18/249 (7,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,35 [0,15; 0,84]	0,0145

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Thrombozytenzahl erniedrigt	10/246 (4,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	45/249 (18,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,17 [0,09; 0,34]	<0,0001
Gewicht erniedrigt	23/246 (9,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	8/249 (3,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,48 [1,11; 5,56]	0,0223
Leukozytenzahl erniedrigt	6/246 (2,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	15/249 (6,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,34 [0,13; 0,88]	0,0196
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
Gesamte SOC	138/246 (56,1)	756,00 [552,00; 1110,00]	103/249 (41,4)	19,38 [7,16; n. e.]	1,23 [0,95; 1,59]	0,1092
Appetit vermindert	59/246 (24,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	50/249 (20,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,98 [0,67; 1,43]	0,9006
Hyperglykämie	20/246 (8,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	7/249 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,35 [0,99; 5,59]	0,0468
Hyperkaliämie	15/246 (6,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	6/249 (2,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,80 [0,69; 4,71]	0,2250
Hypalbuminämie	13/246 (5,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	10/249 (4,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,12 [0,49; 2,57]	0,7820

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Hypokalzämie	14/246 (5,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	4/249 (1,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,83 [0,92; 8,65]	0,0575
Hypokaliämie	12/246 (4,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	8/249 (3,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,20 [0,49; 2,97]	0,6913
Hypomagnesiämie	29/246 (11,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	12/249 (4,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,07 [1,05; 4,07]	0,0310
Hyponatriämie	38/246 (15,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	20/249 (8,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,49 [0,86; 2,58]	0,1523
Hypophosphatämie	35/246 (14,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	14/249 (5,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,26 [1,21; 4,21]	0,0084
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen						
Gesamte SOC	131/246 (53,3)	1015,00 [789,00; 1426,00]	91/249 (36,5)	19,75 [10,84; n. e.]	1,24 [0,94; 1,62]	0,1263
Arthralgie	44/246 (17,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	21/249 (8,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,75 [1,03; 2,96]	0,0358
Rückenschmerzen	46/246 (18,7)	n. e. [2356,00; n. e.]	33/249 (13,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,07 [0,68; 1,70]	0,7596

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Median [95 %-KI] (Monate) [a]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median [95 %-KI] (Monate) [a]**	**HR [95 %-KI] [b]**	**p-Wert [c]**
Muskelspasmen	26/246 (10,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	3/249 (1,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	7,12 [2,14; 23,69]	0,0002
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	12/246 (4,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	8/249 (3,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,01 [0,40; 2,56]	0,9764
Myalgie	12/246 (4,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	15/249 (6,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,56 [0,25; 1,26]	0,1595
Schmerz in einer Extremität	24/246 (9,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	20/249 (8,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,89 [0,49; 1,62]	0,7006
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)						
Gesamte SOC	28/246 (11,4)	n. e. [2556,00; n. e.]	21/249 (8,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,95 [0,53; 1,70]	0,8730
Progression einer bösartigen Neubildung	12/246 (4,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	12/249 (4,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,75 [0,33; 1,70]	0,4939
Erkrankungen des Nervensystems						
Gesamte SOC	120/246 (48,8)	1229,00 [723,00; n. e.]	105/249 (42,2)	16,95 [8,71; 25,89]	0,97 [0,74; 1,26]	0,8021
Schwindelgefühl	21/246 (8,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	14/249 (5,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,23 [0,62; 2,44]	0,5565

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Dysgeusie	54/246 (22,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	47/249 (18,9)	25,89 [20,24; 25,89]	1,04 [0,70; 1,55]	0,8265
Kopfschmerzen	37/246 (15,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	29/249 (11,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,02 [0,62; 1,67]	0,9377
Psychiatrische Erkrankungen						
Gesamte SOC	46/246 (18,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	29/249 (11,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,32 [0,83; 2,11]	0,2452
Depression	11/246 (4,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	7/249 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,29 [0,50; 3,36]	0,5945
Schlaflosigkeit	21/246 (8,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	11/249 (4,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,59 [0,76; 3,33]	0,2102
Erkrankungen der Nieren und Harnwege						
Gesamte SOC	53/246 (21,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	49/249 (19,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,91 [0,62; 1,35]	0,6571
Akute Nierenschädigung	5/246 (2,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	10/249 (4,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,38 [0,12; 1,14]	0,0728
Hämaturie	6/246 (2,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	11/249 (4,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,35 [0,12; 0,98]	0,0377

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Proteinurie	25/246 (10,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	19/249 (7,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,16 [0,64; 2,12]	0,6189
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse						
Gesamte SOC	24/246 (9,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	12/249 (4,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,66 [0,82; 3,34]	0,1530
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums						
Gesamte SOC	124/246 (50,4)	1048,00 [647,00; n. e.]	97/249 (39,0)	19,15 [13,63; n. e.]	1,15 [0,88; 1,50]	0,3132
Husten	40/246 (16,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	38/249 (15,3)	n. e. [21,29; n. e.]	0,85 [0,54; 1,34]	0,4856
Dysphonie	39/246 (15,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	10/249 (4,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,68 [1,83; 7,41]	<0,0001
Dyspnoe	22/246 (8,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	22/249 (8,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,84 [0,46; 1,53]	0,5673
Epistaxis	18/246 (7,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	25/249 (10,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,59 [0,32; 1,09]	0,0911
Schmerzen im Oropharynx	15/246 (6,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	8/249 (3,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,67 [0,70; 3,96]	0,2394

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Pneumonitis	13/246 (5,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/249 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	>99,99 [<0,01; n. b.]	0,0009
Lungenembolie	12/246 (4,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	5/249 (2,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,88 [0,65; 5,40]	0,2353
Hustensyndrom der oberen Atemwege	11/246 (4,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/249 (0,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	4,08 [0,89; 18,69]	0,0503
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes						
Gesamte SOC	173/246 (70,3)	233,00 [191,00; 302,00]	141/249 (56,6)	3,58 [3,29; 4,86]	1,17 [0,93; 1,47]	0,1746
Akneähnliche Dermatitis	11/246 (4,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	7/249 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,32 [0,51; 3,43]	0,5708
Trockene Haut	11/246 (4,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	12/249 (4,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,80 [0,35; 1,82]	0,5886
Palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom	95/246 (38,6)	n. e. [2070,00; n. e.]	91/249 (36,5)	13,17 [8,31; n. e.]	0,89 [0,67; 1,20]	0,4462
Pruritus	40/246 (16,3)	2595,00 [2274,00; n. e.]	11/249 (4,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,01 [1,53; 5,89]	0,0008

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Median [95 %-KI] (Monate) [a]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median [95 %-KI] (Monate) [a]**	**HR [95 %-KI] [b]**	**p-Wert [c]**
Ausschlag	51/246 (20,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	21/249 (8,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,29 [1,37; 3,83]	0,0011
Ausschlag makulo-papulös	18/246 (7,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	4/249 (1,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,55 [1,19; 10,57]	0,0155
Gelbe Hautfarbe	0/246 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	14/249 (5,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	<0,01 [<0,01; n. b.]	<0,0001
Gefässerkrankungen						
Gesamte SOC	95/246 (38,6)	n. e. [1662,00; n. e.]	96/249 (38,6)	14,19 [9,99; n. e.]	0,84 [0,63; 1,13]	0,2506
Hypertonie	78/246 (31,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	83/249 (33,3)	n. e. [11,76; n. e.]	0,84 [0,61; 1,14]	0,2578
Hypotonie	13/246 (5,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	4/249 (1,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,50 [0,81; 7,72]	0,1001

a: Median und 95 %-KI wurden mittels eines unstratifizierten Produkt-Limit-Schätzer-Überlebensmodell geschätzt.

b: Die Hazard Ratio basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate), stratifiziert nach dem prognostischen IMDC-Risiko-Score (0, 1 – 2, 3 – 6), der PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 % versus < 1 %, unbestimmt) und der Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt), wie im IRT eingegeben (für die Gesamtpopulation) bzw. nach PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt) und Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für Subpopulation D1) bzw. nach IMDC-Prognose-Risiko-Score (1 – 2, 3 –6), PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt) und Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für Subpopulation D2) und war relativ zur Sunitinib-Gruppe mit < 1 zugunsten der Cabozantinib + Nivolumab-Gruppe.

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
c: Der P-Wert basiert auf einem stratifizierten Log-Rank-Test nach IMDC-Prognose-Risiko-Score (0, 1 – 2, 3 –6), PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt) und Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für die Gesamtpopulation) bzw. nach PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt) und Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für Subpopulation D1) bzw. nach IMDC-Prognose-Risiko-Score (1 – 2, 3 –6), PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt) und Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für Subpopulation D2). Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PT: Preferred term; SOC: Systemorganklasse.						

Tabelle 4-180: Schwere UE (mit CTCAE-Grad 3) (mit Nachbeobachtung 30 Tage) aus RCT (CheckMate-9ER) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Datenschnitt vom 30.03.2020						
Gesamtpopulation						
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems						
Gesamte SOC	10/320 (3,1)	n. e. [2625,00; n. e.]	40/320 (12,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,21 [0,11; 0,42]	<0,0001
Anämie	6/320 (1,9)	n. e. [2625,00; n. e.]	12/320 (3,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,44 [0,17; 1,19]	0,0961

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Neutropenie	2/320 (0,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	12/320 (3,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,14 [0,03; 0,62]	0,0026
Thrombozytopenie	2/320 (0,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	15/320 (4,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,12 [0,03; 0,52]	0,0007
Endokrine Erkrankungen						
Gesamte SOC	11/320 (3,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/320 (0,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	8,36 [1,07; 65,31]	0,0159
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
Gesamte SOC	49/320 (15,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	35/320 (10,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,16 [0,75; 1,79]	0,5064
Diarrhoe	22/320 (6,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	14/320 (4,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,24 [0,63; 2,43]	0,5388
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
Gesamte SOC	33/320 (10,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	41/320 (12,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,65 [0,41; 1,04]	0,0700
Asthenie	14/320 (4,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	10/320 (3,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,18 [0,52; 2,67]	0,6930

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Ermüdung	11/320 (3,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	15/320 (4,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,58 [0,26; 1,27]	0,1672
Leber- und Gallenerkrankungen						
Gesamte SOC	20/320 (6,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	7/320 (2,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,55 [1,07; 6,04]	0,0278
Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
Gesamte SOC	33/320 (10,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	20/320 (6,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,23 [0,70; 2,16]	0,4680
Untersuchungen						
Gesamte SOC	61/320 (19,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	68/320 (21,3)	26,58 [26,58; n. e.]	0,77 [0,54; 1,08]	0,1335
Alaninaminotransferase erhöht	17/320 (5,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	7/320 (2,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,10 [0,87; 5,09]	0,0919
Amylase erhöht	10/320 (3,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	8/320 (2,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,13 [0,44; 2,86]	0,8018
Aspartataminotransferase erhöht	11/320 (3,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	4/320 (1,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,52 [0,80; 7,94]	0,1037

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Median [95 %-KI] (Monate) [a]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median [95 %-KI] (Monate) [a]**	**HR [95 %-KI] [b]**	**p-Wert [c]**
Lipase erhöht	20/320 (6,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	15/320 (4,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,12 [0,57; 2,19]	0,7515
Neutrophilenzahl erniedrigt	1/320 (0,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	16/320 (5,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,05 [0,01; 0,40]	<0,0001
Thrombozytenzahl erniedrigt	0/320 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	15/320 (4,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	<0,01 [<0,01; n. b.]	<0,0001
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
Gesamte SOC	72/320 (22,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	41/320 (12,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,50 [1,02; 2,22]	0,0384
Hyponatriämie	30/320 (9,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	19/320 (5,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,28 [0,72; 2,30]	0,4012
Hypophosphatämie	19/320 (5,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	4/320 (1,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	4,22 [1,43; 12,47]	0,0046
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen						
Gesamte SOC	22/320 (6,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	20/320 (6,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,80 [0,43; 1,48]	0,4795

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Median [95 %-KI] (Monate) [a]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median [95 %-KI] (Monate) [a]**	**HR [95 %-KI] [b]**	**p-Wert [c]**
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)						
Gesamte SOC	21/320 (6,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	17/320 (5,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,87 [0,45; 1,69]	0,6892
Progression einer bösartigen Neubildung	13/320 (4,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	11/320 (3,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,91 [0,40; 2,07]	0,8314
Erkrankungen des Nervensystems						
Gesamte SOC	12/320 (3,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	12/320 (3,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,80 [0,36; 1,78]	0,5788
Erkrankungen der Nieren und Harnwege						
Gesamte SOC	17/320 (5,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	17/320 (5,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,79 [0,40; 1,56]	0,4953
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums						
Gesamte SOC	27/320 (8,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	25/320 (7,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,92 [0,53; 1,60]	0,7805
Lungenembolie	17/320 (5,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	4/320 (1,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,61 [1,21; 10,78]	0,0141

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes						
Gesamte SOC	39/320 (12,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	26/320 (8,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,22 [0,74; 2,01]	0,4431
Palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom	24/320 (7,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	24/320 (7,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,83 [0,47; 1,47]	0,5317
Gefässerkrankungen						
Gesamte SOC	48/320 (15,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	47/320 (14,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,93 [0,62; 1,40]	0,7317
Hypertonie	40/320 (12,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	42/320 (13,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,90 [0,58; 1,39]	0,6272
Subpopulation D1						
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems						
Gesamte SOC	0/74 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	7/71 (9,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	<0,01 [<0,01; n. b.]	0,0061
Thrombozytopenie	0/74 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	4/71 (5,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	<0,01 [<0,01; n. b.]	0,0409

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
Gesamte SOC	14/74 (18,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	10/71 (14,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,16 [0,51; 2,61]	0,7268
Diarrhoe	6/74 (8,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	4/71 (5,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,19 [0,34; 4,24]	0,7856
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
Gesamte SOC	10/74 (13,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	8/71 (11,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,12 [0,44; 2,84]	0,8152
Asthenie	6/74 (8,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/71 (1,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	5,08 [0,61; 42,33]	0,0943
Leber- und Gallenerkrankungen						
Gesamte SOC	4/74 (5,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/71 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,90 [0,35; 10,37]	0,4514
Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
Gesamte SOC	7/74 (9,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/71 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,35 [0,48; 11,43]	0,2753

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Untersuchungen						
Gesamte SOC	13/74 (17,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	19/71 (26,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,57 [0,28; 1,16]	0,1159
Alaninaminotransferase erhöht	4/74 (5,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/71 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,58 [0,29; 8,64]	0,5976
Lipase erhöht	5/74 (6,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	5/71 (7,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,87 [0,25; 3,01]	0,8254
Neutrophilenzahl erniedrigt	0/74 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	6/71 (8,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	<0,01 [<0,01; n. b.]	0,0059
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
Gesamte SOC	21/74 (28,4)	2257,00 [1745,00; n. e.]	14/71 (19,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,27 [0,63; 2,52]	0,5023
Hyponatriämie	7/74 (9,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	7/71 (9,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,81 [0,28; 2,35]	0,7028
Hypophosphatämie	5/74 (6,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/71 (1,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	4,09 [0,47; 35,50]	0,1667

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen						
Gesamte SOC	4/74 (5,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	3/71 (4,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,11 [0,25; 5,02]	0,8875
Erkrankungen der Nieren und Harnwege						
Gesamte SOC	4/74 (5,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/71 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,65 [0,30; 9,03]	0,5624
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums						
Gesamte SOC	10/74 (13,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/71 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	4,56 [1,00; 20,82]	0,0317
Lungenembolie	7/74 (9,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/71 (1,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	6,31 [0,77; 51,35]	0,0484
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes						
Gesamte SOC	11/74 (14,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	9/71 (12,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,05 [0,43; 2,53]	0,9207
Palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom	5/74 (6,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	9/71 (12,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,44 [0,15; 1,33]	0,1353

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Gefässerkrankungen						
Gesamte SOC	12/74 (16,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	15/71 (21,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,74 [0,34; 1,59]	0,4333
Hypertonie	12/74 (16,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	15/71 (21,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,74 [0,34; 1,59]	0,4333
Subpopulation D2						
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems						
Gesamte SOC	10/246 (4,1)	2625,00 [2625,00; n. e.]	33/249 (13,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,25 [0,12; 0,51]	<0,0001
Anämie	6/246 (2,4)	2625,00 [2625,00; n. e.]	11/249 (4,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,48 [0,18; 1,31]	0,1429
Thrombozytopenie	2/246 (0,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	11/249 (4,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,16 [0,04; 0,72]	0,0062
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
Gesamte SOC	35/246 (14,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	25/249 (10,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,16 [0,69; 1,95]	0,5719
Diarrhoe	16/246 (6,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	10/249 (4,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,25 [0,56; 2,78]	0,5790

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
Gesamte SOC	23/246 (9,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	33/249 (13,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,55 [0,32; 0,94]	0,0262
Ermüdung	9/246 (3,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	12/249 (4,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,56 [0,23; 1,35]	0,1935
Leber- und Gallenerkrankungen						
Gesamte SOC	16/246 (6,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	5/249 (2,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,80 [1,02; 7,68]	0,0363
Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
Gesamte SOC	26/246 (10,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	18/249 (7,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,10 [0,60; 2,03]	0,7608
Untersuchungen						
Gesamte SOC	48/246 (19,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	49/249 (19,7)	26,58 [26,58; n. e.]	0,84 [0,56; 1,26]	0,4092
Alaninaminotransferase erhöht	13/246 (5,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	5/249 (2,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,32 [0,82; 6,54]	0,1009
Aspartataminotransferase erhöht	10/246 (4,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	4/249 (1,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,33 [0,73; 7,48]	0,1422

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Lipase erhöht	15/246 (6,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	10/249 (4,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,24 [0,55; 2,78]	0,6051
Neutrophilenzahl erniedrigt	1/246 (0,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	10/249 (4,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,09 [0,01; 0,68]	0,0034
Thrombozytenzahl erniedrigt	0/246 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	13/249 (5,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	<0,01 [<0,01; n. b.]	0,0001
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
Gesamte SOC	51/246 (20,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	27/249 (10,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,62 [1,01; 2,60]	0,0414
Hyponatriämie	23/246 (9,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	12/249 (4,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,56 [0,77; 3,17]	0,2154
Hypophosphatämie	14/246 (5,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	3/249 (1,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	4,27 [1,22; 14,91]	0,0134
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen						
Gesamte SOC	18/246 (7,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	17/249 (6,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,75 [0,38; 1,47]	0,3998

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)						
Gesamte SOC	19/246 (7,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	14/249 (5,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,93 [0,46; 1,90]	0,8500
Progression einer bösartigen Neubildung	12/246 (4,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	9/249 (3,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,01 [0,42; 2,44]	0,9796
Erkrankungen des Nervensystems						
Gesamte SOC	10/246 (4,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	10/249 (4,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,78 [0,32; 1,89]	0,5792
Erkrankungen der Nieren und Harnwege						
Gesamte SOC	13/246 (5,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	15/249 (6,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,67 [0,32; 1,44]	0,3051
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums						
Gesamte SOC	17/246 (6,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	23/249 (9,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,62 [0,33; 1,16]	0,1315
Lungenembolie	10/246 (4,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	3/249 (1,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,71 [0,74; 9,98]	0,1179

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Median [95 %-KI] (Monate) [a]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median [95 %-KI] (Monate) [a]**	**HR [95 %-KI] [b]**	**p-Wert [c]**
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes						
Gesamte SOC	28/246 (11,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	17/249 (6,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,31 [0,71; 2,42]	0,3895
Palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom	19/246 (7,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	15/249 (6,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,08 [0,55; 2,13]	0,8291
Gefässerkrankungen						
Gesamte SOC	36/246 (14,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	32/249 (12,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,02 [0,63; 1,65]	0,9285
Hypertonie	28/246 (11,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	27/249 (10,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,99 [0,58; 1,68]	0,9642

a: Median und 95 %-KI wurden mittels eines unstratifizierten Produkt-Limit-Schätzer-Überlebensmodell geschätzt.

b: Die Hazard Ratio basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate), stratifiziert nach dem prognostischen IMDC-Risiko-Score (0, 1 – 2, 3 – 6), der PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 % versus < 1 %, unbestimmt) und der Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt), wie im IRT eingegeben (für die Gesamtpopulation) bzw. nach PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt) und Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für Subpopulation D1) bzw. nach IMDC-Prognose-Risiko-Score (1 – 2, 3 –6), PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt) und Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für Subpopulation D2) und war relativ zur Sunitinib-Gruppe mit < 1 zugunsten der Cabozantinib + Nivolumab-Gruppe.

c: Der P-Wert basiert auf einem stratifizierten Log-Rank-Test nach IMDC-Prognose-Risiko-Score (0, 1 – 2, 3 –6), PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt) und Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für die Gesamtpopulation) bzw. nach PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt) und Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für Subpopulation D1) bzw. nach IMDC-Prognose-Risiko-Score (1 – 2, 3 –6), PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt) und Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für Subpopulation D2).

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PT: Preferred term; SOC: Systemorganklasse.

Tabelle 4-181: Schwerwiegende UE (mit Nachbeobachtung 30 Tage) aus RCT (CheckMate-9ER) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Datenschnitt vom 30.03.2020						
Gesamtpopulation						
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems						
Gesamte SOC	2/320 (0,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	14/320 (4,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,13 [0,03; 0,57]	0,0015
Herzerkrankungen						
Gesamte SOC	11/320 (3,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	8/320 (2,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,07 [0,43; 2,68]	0,8872
Endokrine Erkrankungen						
Gesamte SOC	12/320 (3,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/320 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	>99,99 [<0,01; n. b.]	0,0019
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
Gesamte SOC	33/320 (10,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	14/320 (4,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,96 [1,04; 3,67]	0,0330
Diarrhoe	15/320 (4,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/320 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	>99,99 [<0,01; n. b.]	0,0005

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
Gesamte SOC	13/320 (4,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	18/320 (5,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,60 [0,29; 1,23]	0,1553
Leber- und Gallenerkrankungen						
Gesamte SOC	10/320 (3,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	6/320 (1,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,49 [0,54; 4,10]	0,4407
Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
Gesamte SOC	31/320 (9,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	19/320 (5,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,25 [0,70; 2,23]	0,4484
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
Gesamte SOC	13/320 (4,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	11/320 (3,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,86 [0,38; 1,97]	0,7272
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen						
Gesamte SOC	12/320 (3,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	15/320 (4,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,60 [0,28; 1,29]	0,1831
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)						
Gesamte SOC	23/320 (7,2)	n. e. [2556,00; n. e.]	20/320 (6,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,83 [0,45; 1,54]	0,5630

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Progression einer bösartigen Neubildung	13/320 (4,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	13/320 (4,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,77 [0,35; 1,69]	0,5152
Erkrankungen des Nervensystems						
Gesamte SOC	12/320 (3,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	10/320 (3,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,08 [0,47; 2,51]	0,8532
Erkrankungen der Nieren und Harnwege						
Gesamte SOC	6/320 (1,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	12/320 (3,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,42 [0,16; 1,12]	0,0730
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums						
Gesamte SOC	23/320 (7,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	22/320 (6,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,88 [0,49; 1,58]	0,6665
Gefässerkrankungen						
Gesamte SOC	14/320 (4,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	7/320 (2,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,65 [0,66; 4,12]	0,2807
Subpopulation D1						
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
Gesamte SOC	12/74 (16,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/71 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	4,85 [1,08; 21,78]	0,0229

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Diarrhoe	6/74 (8,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/71 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	>99,99 [<0,01; n. b.]	0,0257
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
Gesamte SOC	3/74 (4,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	4/71 (5,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,71 [0,16; 3,16]	0,6475
Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
Gesamte SOC	6/74 (8,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/71 (1,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	4,53 [0,54; 37,73]	0,1251
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
Gesamte SOC	5/74 (6,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	4/71 (5,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,02 [0,27; 3,81]	0,9799
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums						
Gesamte SOC	6/74 (8,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/71 (1,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	4,85 [0,58; 40,51]	0,1072
Subpopulation D2						
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems						
Gesamte SOC	2/246 (0,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	13/249 (5,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,14 [0,03; 0,62]	0,0025

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Endokrine Erkrankungen						
Gesamte SOC	10/246 (4,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/249 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	>99,99 [<0,01; n. b.]	0,0050
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
Gesamte SOC	21/246 (8,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	12/249 (4,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,47 [0,72; 3,00]	0,2857
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
Gesamte SOC	10/246 (4,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	14/249 (5,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,57 [0,25; 1,29]	0,1706
Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
Gesamte SOC	25/246 (10,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	18/249 (7,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,06 [0,57; 1,97]	0,8481
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen						
Gesamte SOC	10/246 (4,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	12/249 (4,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,62 [0,26; 1,44]	0,2595
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)						
Gesamte SOC	20/246 (8,1)	n. e. [2556,00; n. e.]	17/249 (6,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,83 [0,42; 1,61]	0,5729

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Progression einer bösartigen Neubildung	12/246 (4,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	11/249 (4,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,83 [0,36; 1,90]	0,6514
Erkrankungen des Nervensystems						
Gesamte SOC	10/246 (4,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	9/249 (3,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,00 [0,40; 2,47]	0,9987
Erkrankungen der Nieren und Harnwege						
Gesamte SOC	3/246 (1,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	10/249 (4,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,26 [0,07; 0,93]	0,0262
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums						
Gesamte SOC	17/246 (6,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	21/249 (8,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,68 [0,36; 1,30]	0,2459
Gefässerkrankungen						
Gesamte SOC	11/246 (4,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	6/249 (2,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,48 [0,54; 4,05]	0,4427
Datenschnitt vom 10.09.2020						
Gesamtpopulation						
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems						
Gesamte SOC	2/320 (0,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	14/320 (4,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,13 [0,03; 0,57]	0,0014

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Herzerkrankungen						
Gesamte SOC	13/320 (4,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	9/320 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,07 [0,45; 2,53]	0,8747
Endokrine Erkrankungen						
Gesamte SOC	12/320 (3,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/320 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	>99,99 [<0,01; n. b.]	0,0021
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
Gesamte SOC	34/320 (10,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	16/320 (5,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,74 [0,96; 3,17]	0,0645
Diarrhoe	15/320 (4,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/320 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	>99,99 [<0,01; n. b.]	0,0005
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
Gesamte SOC	14/320 (4,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	16/320 (5,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,69 [0,34; 1,43]	0,3205
Leber- und Gallenerkrankungen						
Gesamte SOC	12/320 (3,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	6/320 (1,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,71 [0,64; 4,59]	0,2814

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
Gesamte SOC	35/320 (10,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	20/320 (6,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,26 [0,72; 2,20]	0,4172
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
Gesamte SOC	14/320 (4,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	11/320 (3,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,89 [0,40; 2,01]	0,7825
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen						
Gesamte SOC	12/320 (3,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	17/320 (5,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,51 [0,24; 1,07]	0,0708
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)						
Gesamte SOC	24/320 (7,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	21/320 (6,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,77 [0,42; 1,41]	0,3888
Progression einer bösartigen Neubildung	15/320 (4,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	14/320 (4,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,78 [0,37; 1,66]	0,5168
Erkrankungen des Nervensystems						
Gesamte SOC	15/320 (4,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	10/320 (3,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,34 [0,60; 2,99]	0,4762

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Median [95 %-KI] (Monate) [a]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median [95 %-KI] (Monate) [a]**	**HR [95 %-KI] [b]**	**p-Wert [c]**
Erkrankungen der Nieren und Harnwege						
Gesamte SOC	7/320 (2,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	12/320 (3,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,46 [0,18; 1,18]	0,0985
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums						
Gesamte SOC	23/320 (7,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	23/320 (7,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,84 [0,47; 1,50]	0,5551
Gefässerkrankungen						
Gesamte SOC	14/320 (4,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	8/320 (2,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,41 [0,59; 3,40]	0,4392
Subpopulation D1						
Herzerkrankungen						
Gesamte SOC	5/74 (6,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/71 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,07 [0,40; 10,71]	0,3751
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
Gesamte SOC	12/74 (16,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	3/71 (4,2)	n. e. [24,61; n. e.]	3,23 [0,91; 11,53]	0,0558
Diarrhoe	6/74 (8,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/71 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	>99,99 [<0,01; n. b.]	0,0274

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
Gesamte SOC	4/74 (5,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	3/71 (4,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,21 [0,27; 5,40]	0,8066
Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
Gesamte SOC	6/74 (8,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/71 (1,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	4,50 [0,54; 37,46]	0,1272
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
Gesamte SOC	5/74 (6,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	4/71 (5,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,01 [0,27; 3,77]	0,9937
Erkrankungen des Nervensystems						
Gesamte SOC	4/74 (5,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/71 (1,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,80 [0,42; 34,01]	0,1991
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums						
Gesamte SOC	6/74 (8,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/71 (1,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	4,94 [0,59; 41,22]	0,1017
Subpopulation D2						
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems						
Gesamte SOC	2/246 (0,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	13/249 (5,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,14 [0,03; 0,62]	0,0025

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Endokrine Erkrankungen						
Gesamte SOC	10/246 (4,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/249 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	>99,99 [<0,01; n. b.]	0,0053
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
Gesamte SOC	22/246 (8,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	13/249 (5,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,40 [0,70; 2,79]	0,3375
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
Gesamte SOC	10/246 (4,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	13/249 (5,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,59 [0,25; 1,35]	0,2021
Leber- und Gallenerkrankungen						
Gesamte SOC	10/246 (4,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	4/249 (1,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,10 [0,65; 6,75]	0,2045
Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
Gesamte SOC	29/246 (11,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	19/249 (7,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,09 [0,60; 1,96]	0,7843
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen						
Gesamte SOC	10/246 (4,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	14/249 (5,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,51 [0,22; 1,16]	0,1013

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)						
Gesamte SOC	21/246 (8,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	18/249 (7,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,75 [0,39; 1,44]	0,3859
Progression einer bösartigen Neubildung	14/246 (5,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	12/249 (4,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,83 [0,37; 1,85]	0,6482
Erkrankungen des Nervensystems						
Gesamte SOC	11/246 (4,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	9/249 (3,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,07 [0,44; 2,59]	0,8806
Erkrankungen der Nieren und Harnwege						
Gesamte SOC	4/246 (1,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	10/249 (4,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,32 [0,10; 1,02]	0,0424
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums						
Gesamte SOC	17/246 (6,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	22/249 (8,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,65 [0,34; 1,23]	0,1810
Gefässerkrankungen						
Gesamte SOC	11/246 (4,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	7/249 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,24 [0,47; 3,23]	0,6638
a: Median und 95 %-KI wurden mittels eines unstratifizierten Produkt-Limit-Schätzer-Überlebensmodell geschätzt.						

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
b: Die Hazard Ratio basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate), stratifiziert nach dem prognostischen IMDC-Risiko-Score (0, 1 – 2, 3 – 6), der PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 % versus < 1 %, unbestimmt) und der Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt), wie im IRT eingegeben (für die Gesamtpopulation) bzw. nach PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt) und Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für Subpopulation D1) bzw. nach IMDC-Prognose-Risiko-Score (1 – 2, 3 –6), PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt) und Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für Subpopulation D2) und war relativ zur Sunitinib-Gruppe mit < 1 zugunsten der Cabozantinib + Nivolumab-Gruppe. c: Der P-Wert basiert auf einem stratifizierten Log-Rank-Test nach IMDC-Prognose-Risiko-Score (0, 1 – 2, 3 –6), PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt) und Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für die Gesamtpopulation) bzw. nach PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt) und Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für Subpopulation D1) bzw. nach IMDC-Prognose-Risiko-Score (1 – 2, 3 –6), PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt) und Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für Subpopulation D2). Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PT: Preferred term; SOC: Systemorganklasse.						

Tabelle 4-182: Unerwünschte Ereignisse (mit Nachbeobachtung 100 Tage) aus RCT (CheckMate-9ER) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Datenschnitt vom 30.03.2020						
Gesamtpopulation						
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems						
Gesamte SOC	87/320 (27,2)	2615,00 [2615,00; n. e.]	150/320 (46,9)	10,12 [7,72; 25,76]	0,42 [0,32; 0,54]	<0,0001
Anämie	49/320 (15,3)	n. e. [2615,00; n. e.]	87/320 (27,2)	n. e. [22,67; n. e.]	0,43 [0,30; 0,61]	<0,0001
Leukopenie	7/320 (2,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	24/320 (7,5)	25,76 [25,76; n. e.]	0,24 [0,10; 0,57]	0,0004
Neutropenie	15/320 (4,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	50/320 (15,6)	22,67 [22,54; 25,76]	0,24 [0,14; 0,43]	<0,0001
Thrombozytopenie	25/320 (7,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	62/320 (19,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,34 [0,21; 0,54]	<0,0001
Herzerkrankungen						
Gesamte SOC	26/320 (8,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	19/320 (5,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,17 [0,64; 2,13]	0,6060

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Median [95 %-KI] (Monate) [a]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median [95 %-KI] (Monate) [a]**	**HR [95 %-KI] [b]**	**p-Wert [c]**
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths						
Gesamte SOC	17/320 (5,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	10/320 (3,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,48 [0,67; 3,26]	0,3303
Endokrine Erkrankungen						
Gesamte SOC	128/320 (40,0)	n. e. [1676,00; n. e.]	101/320 (31,6)	n. e. [16,56; n. e.]	1,19 [0,92; 1,55]	0,1814
Nebenniereninsuffizienz	11/320 (3,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/320 (0,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	8,62 [1,11; 67,03]	0,0135
Schilddrüsenüberfunktion	32/320 (10,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	9/320 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,35 [1,60; 7,03]	0,0007
Schilddrüsenunterfunktion	109/320 (34,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	95/320 (29,7)	n. e. [17,97; n. e.]	1,03 [0,78; 1,36]	0,8289
Augenerkrankungen						
Gesamte SOC	38/320 (11,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	32/320 (10,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,95 [0,59; 1,54]	0,8471
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
Gesamte SOC	268/320 (83,8)	187,00 [141,00; 230,00]	254/320 (79,4)	0,72 [0,66; 0,85]	0,79 [0,67; 0,95]	0,0099

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Abdominalschmerz	50/320 (15,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	29/320 (9,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,48 [0,94; 2,35]	0,0914
Schmerzen Oberbauch	22/320 (6,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	21/320 (6,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,95 [0,52; 1,73]	0,8592
Obstipation	39/320 (12,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	42/320 (13,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,85 [0,55; 1,31]	0,4529
Diarrhoe	205/320 (64,1)	555,00 [467,00; 716,00]	151/320 (47,2)	10,28 [6,47; 15,70]	1,28 [1,04; 1,58]	0,0219
Mundtrockenheit	21/320 (6,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	12/320 (3,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,65 [0,81; 3,37]	0,1623
Dyspepsie	26/320 (8,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	40/320 (12,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,55 [0,34; 0,91]	0,0181
Dysphagie	10/320 (3,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	3/320 (0,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,67 [0,73; 9,77]	0,1216
Flatulenz	13/320 (4,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	16/320 (5,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,65 [0,31; 1,36]	0,2493
Gastroösophageale Refluxerkrankung	25/320 (7,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	36/320 (11,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,60 [0,36; 1,00]	0,0473

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Hämorrhoiden	12/320 (3,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	6/320 (1,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,77 [0,66; 4,72]	0,2506
Übelkeit	86/320 (26,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	99/320 (30,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,74 [0,55; 0,99]	0,0418
Mundschmerzen	12/320 (3,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	11/320 (3,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,99 [0,43; 2,24]	0,9728
Stomatitis	54/320 (16,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	82/320 (25,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,53 [0,37; 0,75]	0,0003
Zahnschmerzen	10/320 (3,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	8/320 (2,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,08 [0,43; 2,75]	0,8701
Erbrechen	56/320 (17,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	68/320 (21,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,67 [0,47; 0,96]	0,0276
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
Gesamte SOC	225/320 (70,3)	302,00 [233,00; 391,00]	235/320 (73,4)	1,64 [1,15; 2,10]	0,76 [0,63; 0,92]	0,0039
Asthenie	72/320 (22,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	59/320 (18,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,11 [0,79; 1,57]	0,5471

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Schüttelfrost	14/320 (4,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	10/320 (3,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,26 [0,56; 2,85]	0,5782
Ermüdung	103/320 (32,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	113/320 (35,3)	n. e. [16,33; n. e.]	0,79 [0,60; 1,03]	0,0800
Unwohlsein	12/320 (3,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	18/320 (5,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,56 [0,27; 1,18]	0,1229
Schleimhautentzündung	66/320 (20,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	81/320 (25,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,70 [0,50; 0,97]	0,0328
Ödem peripher	35/320 (10,9)	n. e. [2553,00; n. e.]	28/320 (8,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,02 [0,62; 1,69]	0,9295
Schmerz	17/320 (5,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	23/320 (7,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,66 [0,35; 1,24]	0,1901
Fieber	41/320 (12,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	29/320 (9,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,24 [0,77; 2,01]	0,3708
Leber- und Gallenerkrankungen						
Gesamte SOC	54/320 (16,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	40/320 (12,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,23 [0,82; 1,86]	0,3157

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Lebertoxizität	18/320 (5,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	12/320 (3,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,47 [0,71; 3,05]	0,3003
Ikterus	1/320 (0,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	10/320 (3,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,09 [0,01; 0,71]	0,0042
Erkrankungen des Immunsystems						
Gesamte SOC	12/320 (3,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	6/320 (1,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,83 [0,68; 4,89]	0,2216
Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
Gesamte SOC	172/320 (53,8)	1179,00 [1018,00; 1482,00]	113/320 (35,3)	n. e. [13,14; n. e.]	1,32 [1,04; 1,68]	0,0226
Grippe	14/320 (4,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	5/320 (1,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,56 [0,92; 7,14]	0,0619
Nasopharyngitis	22/320 (6,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	14/320 (4,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,28 [0,65; 2,51]	0,4806
Pneumonie	16/320 (5,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	16/320 (5,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,78 [0,39; 1,58]	0,4975
Infektion der oberen Atemwege	36/320 (11,3)	n. e. [2375,00; n. e.]	12/320 (3,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,35 [1,21; 4,53]	0,0090

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Harnwegsinfektion	27/320 (8,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	21/320 (6,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,03 [0,58; 1,84]	0,9116
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen						
Gesamte SOC	56/320 (17,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	31/320 (9,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,54 [0,99; 2,40]	0,0547
Untersuchungen						
Gesamte SOC	216/320 (67,5)	404,00 [322,00; 605,00]	178/320 (55,6)	6,21 [3,71; 10,15]	1,21 [0,99; 1,48]	0,0589
Alaninaminotransferase erhöht	90/320 (28,1)	2684,00 [2684,00; n. e.]	28/320 (8,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,23 [2,11; 4,95]	<0,0001
Amylase erhöht	48/320 (15,0)	n. e. [2448,00; n. e.]	29/320 (9,1)	27,14 [22,67; 27,14]	1,42 [0,89; 2,27]	0,1352
Aspartataminotransferase erhöht	82/320 (25,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	36/320 (11,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,21 [1,49; 3,27]	<0,0001
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	37/320 (11,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	27/320 (8,4)	25,20 [25,20; n. e.]	1,27 [0,77; 2,09]	0,3515
Bilirubin im Blut erhöht	18/320 (5,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	13/320 (4,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,16 [0,56; 2,41]	0,6928

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Cholesterin im Blut erhöht	7/320 (2,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	10/320 (3,1)	26,45 [22,67; 26,45]	0,50 [0,19; 1,33]	0,1554
Kreatinin im Blut erhöht	43/320 (13,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	43/320 (13,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,86 [0,56; 1,32]	0,4909
Laktatdehydrogenase im Blut erhöht	12/320 (3,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	3/320 (0,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,75 [1,06; 13,35]	0,0285
Thyreotropin im Blut erhöht	27/320 (8,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	20/320 (6,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,22 [0,68; 2,19]	0,4955
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	13/320 (4,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	7/320 (2,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,75 [0,69; 4,41]	0,2317
Lipase erhöht	54/320 (16,9)	n. e. [2448,00; n. e.]	38/320 (11,9)	27,14 [23,13; 27,14]	1,30 [0,85; 1,98]	0,2147
Lymphozytenzahl erniedrigt	6/320 (1,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	10/320 (3,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,56 [0,20; 1,55]	0,2582
Neutrophilenzahl erniedrigt	12/320 (3,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	27/320 (8,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,41 [0,21; 0,81]	0,0077
Thrombozytenzahl erniedrigt	18/320 (5,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	61/320 (19,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,25 [0,15; 0,42]	<0,0001

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Median [95 %-KI] (Monate) [a]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median [95 %-KI] (Monate) [a]**	**HR [95 %-KI] [b]**	**p-Wert [c]**
Transaminasen erhöht	12/320 (3,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	7/320 (2,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,46 [0,57; 3,73]	0,4227
Gewicht erniedrigt	36/320 (11,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	10/320 (3,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,42 [1,69; 6,89]	0,0003
Leukozytenzahl erniedrigt	7/320 (2,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	18/320 (5,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,34 [0,14; 0,82]	0,0117
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
Gesamte SOC	195/320 (60,9)	660,00 [513,00; 920,00]	141/320 (44,1)	16,56 [9,66; n. e.]	1,37 [1,10; 1,71]	0,0044
Appetit vermindert	92/320 (28,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	66/320 (20,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,27 [0,93; 1,75]	0,1349
Dehydratation	12/320 (3,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	10/320 (3,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,06 [0,46; 2,46]	0,8911
Hyperkalzämie	9/320 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	10/320 (3,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,66 [0,26; 1,64]	0,3665
Hyperglykämie	28/320 (8,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	16/320 (5,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,54 [0,83; 2,85]	0,1694

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Median [95 %-KI] (Monate) [a]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median [95 %-KI] (Monate) [a]**	**HR [95 %-KI] [b]**	**p-Wert [c]**
Hyperkaliämie	21/320 (6,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	6/320 (1,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,77 [1,11; 6,92]	0,0233
Hypalbuminämie	18/320 (5,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	12/320 (3,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,38 [0,66; 2,86]	0,3914
Hypokalzämie	22/320 (6,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	7/320 (2,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,68 [1,14; 6,29]	0,0186
Hypokaliämie	18/320 (5,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	11/320 (3,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,35 [0,63; 2,89]	0,4343
Hypomagnesiämie	44/320 (13,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	15/320 (4,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,74 [1,53; 4,94]	0,0004
Hyponatriämie	51/320 (15,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	30/320 (9,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,41 [0,89; 2,23]	0,1365
Hypophosphatämie	46/320 (14,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	18/320 (5,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,45 [1,42; 4,24]	0,0009
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen						
Gesamte SOC	173/320 (54,1)	1015,00 [789,00; 1426,00]	125/320 (39,1)	19,75 [11,14; n. e.]	1,26 [1,00; 1,59]	0,0520

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Arthralgie	59/320 (18,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	29/320 (9,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,79 [1,14; 2,81]	0,0097
Rückenschmerzen	58/320 (18,1)	n. e. [2356,00; n. e.]	40/320 (12,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,22 [0,81; 1,84]	0,3342
Knochenschmerzen	10/320 (3,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	5/320 (1,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,49 [0,50; 4,38]	0,4706
Muskelspasmen	38/320 (11,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	5/320 (1,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	6,78 [2,66; 17,28]	<0,0001
Muskuläre Schwäche	13/320 (4,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	8/320 (2,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,37 [0,56; 3,31]	0,4895
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	17/320 (5,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	10/320 (3,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,32 [0,59; 2,92]	0,4958
Myalgie	16/320 (5,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	23/320 (7,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,54 [0,28; 1,05]	0,0664
Schmerz in einer Extremität	30/320 (9,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	30/320 (9,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,83 [0,50; 1,38]	0,4626

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Median [95 %-KI] (Monate) [a]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median [95 %-KI] (Monate) [a]**	**HR [95 %-KI] [b]**	**p-Wert [c]**
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)						
Gesamte SOC	43/320 (13,4)	n. e. [2556,00; n. e.]	38/320 (11,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,91 [0,58; 1,41]	0,6674
Progression einer bösartigen Neubildung	24/320 (7,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	24/320 (7,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,83 [0,47; 1,46]	0,5169
Erkrankungen des Nervensystems						
Gesamte SOC	163/320 (50,9)	1124,00 [723,00; 1948,00]	147/320 (45,9)	14,42 [8,77; 25,89]	0,97 [0,77; 1,21]	0,7839
Schwindelgefühl	34/320 (10,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	19/320 (5,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,55 [0,88; 2,72]	0,1268
Dysgeusie	76/320 (23,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	70/320 (21,9)	25,89 [n. e.; n. e.]	0,99 [0,72; 1,37]	0,9592
Kopfschmerzen	50/320 (15,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	37/320 (11,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,19 [0,78; 1,83]	0,4201
Parästhesie	11/320 (3,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	8/320 (2,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,02 [0,40; 2,59]	0,9743
Geschmacksstörung	6/320 (1,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	10/320 (3,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,52 [0,19; 1,43]	0,1939

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Psychiatrische Erkrankungen						
Gesamte SOC	59/320 (18,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	41/320 (12,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,25 [0,83; 1,86]	0,2804
Depression	15/320 (4,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	9/320 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,37 [0,60; 3,16]	0,4546
Schlaflosigkeit	27/320 (8,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	17/320 (5,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,38 [0,75; 2,54]	0,2978
Erkrankungen der Nieren und Harnwege						
Gesamte SOC	73/320 (22,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	69/320 (21,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,94 [0,68; 1,31]	0,7279
Akute Nierenschädigung	8/320 (2,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	12/320 (3,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,55 [0,22; 1,37]	0,1925
Hämaturie	9/320 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	15/320 (4,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,46 [0,20; 1,08]	0,0675
Proteinurie	33/320 (10,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	26/320 (8,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,18 [0,71; 1,98]	0,5190
Nierenversagen	10/320 (3,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	4/320 (1,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,15 [0,67; 6,90]	0,1866

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse						
Gesamte SOC	33/320 (10,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	20/320 (6,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,43 [0,82; 2,51]	0,2030
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums						
Gesamte SOC	167/320 (52,2)	1143,00 [713,00; 1482,00]	127/320 (39,7)	21,29 [14,42; n. e.]	1,27 [1,00; 1,60]	0,0457
Husten	58/320 (18,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	51/320 (15,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,99 [0,68; 1,44]	0,9542
Dysphonie	56/320 (17,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	11/320 (3,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	4,97 [2,60; 9,51]	<0,0001
Dyspnoe	31/320 (9,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	30/320 (9,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,91 [0,55; 1,50]	0,7040
Epistaxis	22/320 (6,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	32/320 (10,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,62 [0,36; 1,06]	0,0793
Nasenverstopfung	10/320 (3,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/320 (0,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	4,18 [0,91; 19,15]	0,0454
Schmerzen im Oropharynx	30/320 (9,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	12/320 (3,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,29 [1,17; 4,47]	0,0130

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Pleuraerguss	4/320 (1,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	10/320 (3,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,33 [0,10; 1,05]	0,0485
Pneumonitis	15/320 (4,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/320 (0,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	12,95 [1,71; 98,13]	0,0013
Lungenembolie	20/320 (6,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	6/320 (1,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,98 [1,19; 7,45]	0,0146
Rhinorrhoe	12/320 (3,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	3/320 (0,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,25 [0,91; 11,59]	0,0550
Hustensyndrom der oberen Atemwege	12/320 (3,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/320 (0,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	4,73 [1,05; 21,31]	0,0262
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes						
Gesamte SOC	234/320 (73,1)	233,00 [197,00; 279,00]	188/320 (58,8)	3,98 [3,35; 5,55]	1,27 [1,05; 1,55]	0,0152
Alopezie	17/320 (5,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	6/320 (1,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,50 [0,98; 6,36]	0,0475
Akneähnliche Dermatitis	13/320 (4,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	8/320 (2,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,45 [0,60; 3,53]	0,4043

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Trockene Haut	21/320 (6,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	15/320 (4,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,25 [0,64; 2,44]	0,5067
Erythem	13/320 (4,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	3/320 (0,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,54 [1,00; 12,53]	0,0365
Änderungen der Haarfarbe	10/320 (3,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	7/320 (2,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,37 [0,52; 3,60]	0,5264
Palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom	128/320 (40,0)	n. e. [2070,00; n. e.]	130/320 (40,6)	15,77 [10,41; n. e.]	0,91 [0,71; 1,16]	0,4178
Pruritus	60/320 (18,8)	2595,00 [2595,00; n. e.]	15/320 (4,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,56 [2,02; 6,29]	<0,0001
Ausschlag	69/320 (21,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	26/320 (8,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,58 [1,64; 4,07]	<0,0001
Ausschlag makulo-papulös	27/320 (8,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	6/320 (1,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,87 [1,59; 9,42]	0,0014
Gelbe Hautfarbe	0/320 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	22/320 (6,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	<0,01 [<0,01; n. b.]	<0,0001

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Gefässerkrankungen						
Gesamte SOC	131/320 (40,9)	n. e. [1662,00; n. e.]	136/320 (42,5)	14,39 [10,35; n. e.]	0,85 [0,67; 1,08]	0,1904
Hypertonie	112/320 (35,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	121/320 (37,8)	n. e. [14,39; n. e.]	0,84 [0,65; 1,09]	0,1938
Hypotonie	13/320 (4,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	6/320 (1,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,81 [0,68; 4,79]	0,2245
Subpopulation D1						
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems						
Gesamte SOC	23/74 (31,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	35/71 (49,3)	11,04 [3,75; n. e.]	0,49 [0,29; 0,84]	0,0076
Anämie	9/74 (12,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	18/71 (25,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,36 [0,16; 0,84]	0,0135
Neutropenie	6/74 (8,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	12/71 (16,9)	22,54 [22,54; n. e.]	0,43 [0,16; 1,14]	0,0800
Thrombozytopenie	10/74 (13,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	23/71 (32,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,37 [0,17; 0,77]	0,0058

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Endokrine Erkrankungen						
Gesamte SOC	28/74 (37,8)	n. e. [1469,00; n. e.]	25/71 (35,2)	17,97 [14,00; n. e.]	1,01 [0,59; 1,75]	0,9638
Schilddrüsenüberfunktion	10/74 (13,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	6/71 (8,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,55 [0,56; 4,26]	0,3918
Schilddrüsenunterfunktion	20/74 (27,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	23/71 (32,4)	17,97 [14,03; n. e.]	0,71 [0,39; 1,30]	0,2632
Augenerkrankungen						
Gesamte SOC	13/74 (17,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	9/71 (12,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,12 [0,47; 2,67]	0,8041
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
Gesamte SOC	64/74 (86,5)	179,00 [141,00; 233,00]	63/71 (88,7)	0,62 [0,46; 0,92]	0,64 [0,44; 0,91]	0,0140
Abdominalschmerz	8/74 (10,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	11/71 (15,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,64 [0,26; 1,60]	0,3382
Schmerzen Oberbauch	8/74 (10,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	4/71 (5,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,76 [0,53; 5,88]	0,3501

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Median [95 %-KI] (Monate) [a]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median [95 %-KI] (Monate) [a]**	**HR [95 %-KI] [b]**	**p-Wert [c]**
Obstipation	7/74 (9,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	11/71 (15,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,57 [0,22; 1,46]	0,2337
Diarrhoe	53/74 (71,6)	437,00 [227,00; 1061,00]	35/71 (49,3)	11,37 [3,88; n. e.]	1,66 [1,08; 2,56]	0,0200
Dyspepsie	10/74 (13,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	12/71 (16,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,73 [0,32; 1,70]	0,4678
Gastroösophageale Refluxerkrankung	9/74 (12,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	7/71 (9,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,14 [0,42; 3,06]	0,8006
Übelkeit	23/74 (31,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	27/71 (38,0)	n. e. [12,35; n. e.]	0,71 [0,40; 1,24]	0,2284
Stomatitis	12/74 (16,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	24/71 (33,8)	n. e. [18,17; n. e.]	0,36 [0,18; 0,73]	0,0031
Erbrechen	12/74 (16,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	17/71 (23,9)	n. e. [18,83; n. e.]	0,56 [0,26; 1,18]	0,1221
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
Gesamte SOC	56/74 (75,7)	243,00 [145,00; 371,00]	57/71 (80,3)	1,61 [0,72; 2,07]	0,80 [0,55; 1,17]	0,2493

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Asthenie	16/74 (21,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	13/71 (18,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,14 [0,55; 2,38]	0,7218
Ermüdung	30/74 (40,5)	n. e. [854,00; n. e.]	37/71 (52,1)	8,97 [2,83; n. e.]	0,70 [0,43; 1,14]	0,1522
Schleimhautentzündung	20/74 (27,0)	n. e. [2244,00; n. e.]	25/71 (35,2)	n. e. [17,48; n. e.]	0,64 [0,35; 1,16]	0,1383
Fieber	9/74 (12,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	6/71 (8,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,25 [0,44; 3,53]	0,6689
Leber- und Gallenerkrankungen						
Gesamte SOC	9/74 (12,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	10/71 (14,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,86 [0,35; 2,12]	0,7372
Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
Gesamte SOC	40/74 (54,1)	1179,00 [861,00; 2234,00]	24/71 (33,8)	n. e. [12,91; n. e.]	1,50 [0,90; 2,52]	0,1185
Infektion der oberen Atemwege	8/74 (10,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	4/71 (5,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,67 [0,50; 5,59]	0,3978

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen						
Gesamte SOC	11/74 (14,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	8/71 (11,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,20 [0,48; 3,00]	0,7019
Untersuchungen						
Gesamte SOC	56/74 (75,7)	237,00 [184,00; 365,00]	47/71 (66,2)	4,83 [2,10; 10,38]	1,34 [0,90; 2,00]	0,1396
Alaninaminotransferase erhöht	20/74 (27,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	10/71 (14,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,96 [0,92; 4,19]	0,0763
Amylase erhöht	13/74 (17,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	9/71 (12,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,33 [0,57; 3,12]	0,5119
Aspartataminotransferase erhöht	20/74 (27,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	12/71 (16,9)	n. e. [20,47; n. e.]	1,64 [0,80; 3,36]	0,1707
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	8/74 (10,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	6/71 (8,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,24 [0,43; 3,57]	0,6765
Kreatinin im Blut erhöht	9/74 (12,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	8/71 (11,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,08 [0,42; 2,80]	0,8763
Thyreotropin im Blut erhöht	10/74 (13,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	3/71 (4,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,24 [0,89; 11,79]	0,0595

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Lipase erhöht	14/74 (18,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	15/71 (21,1)	n. e. [20,47; n. e.]	0,80 [0,38; 1,66]	0,5588
Neutrophilenzahl erniedrigt	5/74 (6,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	9/71 (12,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,50 [0,17; 1,50]	0,2076
Thrombozytenzahl erniedrigt	8/74 (10,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	16/71 (22,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,44 [0,19; 1,02]	0,0513
Gewicht erniedrigt	12/74 (16,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/71 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	6,08 [1,36; 27,19]	0,0071
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
Gesamte SOC	56/74 (75,7)	473,00 [233,00; 890,00]	34/71 (47,9)	16,39 [4,27; n. e.]	1,80 [1,17; 2,78]	0,0066
Appetit vermindert	31/74 (41,9)	n. e. [1193,00; n. e.]	15/71 (21,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,01 [1,09; 3,73]	0,0234
Hyperglykämie	8/74 (10,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	7/71 (9,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,01 [0,37; 2,80]	0,9790
Hypokalzämie	8/74 (10,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/71 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,48 [0,74; 16,41]	0,0930

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Median [95 %-KI] (Monate) [a]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median [95 %-KI] (Monate) [a]**	**HR [95 %-KI] [b]**	**p-Wert [c]**
Hypomagnesiämie	15/74 (20,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	3/71 (4,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	4,70 [1,36; 16,24]	0,0070
Hyponatriämie	13/74 (17,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	8/71 (11,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,38 [0,57; 3,36]	0,4725
Hypophosphatämie	11/74 (14,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	4/71 (5,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,77 [0,88; 8,71]	0,0687
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen						
Gesamte SOC	41/74 (55,4)	887,00 [499,00; n. e.]	33/71 (46,5)	10,25 [6,70; n. e.]	1,12 [0,71; 1,78]	0,6182
Arthralgie	15/74 (20,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	8/71 (11,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,59 [0,67; 3,77]	0,2867
Rückenschmerzen	12/74 (16,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	7/71 (9,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,63 [0,64; 4,14]	0,3011
Muskelspasmen	12/74 (16,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/71 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	5,63 [1,26; 25,17]	0,0107
Schmerz in einer Extremität	6/74 (8,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	9/71 (12,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,54 [0,19; 1,53]	0,2370

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)						
Gesamte SOC	8/74 (10,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	4/71 (5,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,89 [0,57; 6,28]	0,2939
Erkrankungen des Nervensystems						
Gesamte SOC	43/74 (58,1)	752,00 [256,00; 1948,00]	41/71 (57,7)	7,06 [2,79; 14,49]	0,89 [0,58; 1,37]	0,5945
Schwindelgefühl	12/74 (16,2)	n. e. [1948,00; n. e.]	5/71 (7,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,95 [0,68; 5,58]	0,2022
Dysgeusie	22/74 (29,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	22/71 (31,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,88 [0,49; 1,59]	0,6782
Kopfschmerzen	13/74 (17,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	8/71 (11,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,48 [0,61; 3,58]	0,3788
Psychiatrische Erkrankungen						
Gesamte SOC	13/74 (17,6)	n. e. [2290,00; n. e.]	9/71 (12,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,22 [0,52; 2,87]	0,6465
Erkrankungen der Nieren und Harnwege						
Gesamte SOC	20/74 (27,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	17/71 (23,9)	n. e. [20,04; n. e.]	1,03 [0,54; 1,98]	0,9220

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Median [95 %-KI] (Monate) [a]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median [95 %-KI] (Monate) [a]**	**HR [95 %-KI] [b]**	**p-Wert [c]**
Proteinurie	8/74 (10,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	6/71 (8,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,23 [0,42; 3,54]	0,7049
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse						
Gesamte SOC	9/74 (12,2)	n. e. [2267,00; n. e.]	8/71 (11,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,96 [0,37; 2,50]	0,9368
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums						
Gesamte SOC	41/74 (55,4)	1173,00 [407,00; n. e.]	27/71 (38,0)	n. e. [12,88; n. e.]	1,53 [0,94; 2,50]	0,0822
Husten	17/74 (23,0)	n. e. [2195,00; n. e.]	13/71 (18,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,12 [0,54; 2,32]	0,7492
Dysphonie	16/74 (21,6)	n. e. [2136,00; n. e.]	1/71 (1,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	15,33 [2,03; >99,99]	0,0004
Schmerzen im Oropharynx	14/74 (18,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	4/71 (5,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,20 [1,05; 9,76]	0,0305
Lungenembolie	8/74 (10,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/71 (1,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	7,89 [0,99; 63,15]	0,0208

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes						
Gesamte SOC	61/74 (82,4)	214,00 [171,00; 260,00]	46/71 (64,8)	3,35 [1,74; 7,43]	1,42 [0,96; 2,10]	0,0754
Alopezie	9/74 (12,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/71 (1,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	7,99 [1,01; 63,40]	0,0196
Trockene Haut	10/74 (13,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	3/71 (4,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,79 [0,76; 10,21]	0,1049
Palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom	33/74 (44,6)	n. e. [513,00; n. e.]	39/71 (54,9)	7,43 [3,48; n. e.]	0,76 [0,48; 1,22]	0,2451
Pruritus	20/74 (27,0)	n. e. [2162,00; n. e.]	3/71 (4,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	6,49 [1,92; 21,92]	0,0005
Ausschlag	18/74 (24,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	5/71 (7,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,41 [1,26; 9,19]	0,0101
Ausschlag makulo-papulös	8/74 (10,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/71 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,66 [0,77; 17,34]	0,0809
Gelbe Hautfarbe	0/74 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	8/71 (11,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	<0,01 [<0,01; n. b.]	0,0035

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Gefässerkrankungen						
Gesamte SOC	35/74 (47,3)	n. e. [361,00; n. e.]	38/71 (53,5)	5,45 [2,20; n. e.]	0,82 [0,52; 1,30]	0,3998
Hypertonie	33/74 (44,6)	n. e. [519,00; n. e.]	37/71 (52,1)	6,24 [2,50; n. e.]	0,81 [0,50; 1,30]	0,3772
Subpopulation D2						
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems						
Gesamte SOC	64/246 (26,0)	2615,00 [2615,00; n. e.]	115/249 (46,2)	9,63 [6,97; 25,76]	0,39 [0,29; 0,54]	<0,0001
Anämie	40/246 (16,3)	n. e. [2615,00; n. e.]	69/249 (27,7)	22,67 [22,67; n. e.]	0,44 [0,30; 0,66]	<0,0001
Leukopenie	4/246 (1,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	17/249 (6,8)	25,76 [25,76; n. e.]	0,20 [0,07; 0,61]	0,0016
Neutropenie	9/246 (3,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	38/249 (15,3)	25,76 [22,67; 25,76]	0,19 [0,09; 0,39]	<0,0001
Thrombozytopenie	15/246 (6,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	39/249 (15,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,33 [0,18; 0,59]	0,0001

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Herzerkrankungen						
Gesamte SOC	22/246 (8,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	16/249 (6,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,15 [0,60; 2,22]	0,6734
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths						
Gesamte SOC	12/246 (4,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	6/249 (2,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,74 [0,65; 4,71]	0,2661
Endokrine Erkrankungen						
Gesamte SOC	100/246 (40,7)	n. e. [1308,00; n. e.]	76/249 (30,5)	n. e. [15,18; n. e.]	1,26 [0,93; 1,70]	0,1342
Schilddrüsenüberfunktion	22/246 (8,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	3/249 (1,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	6,99 [2,09; 23,38]	0,0002
Schilddrüsenunterfunktion	89/246 (36,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	72/249 (28,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,14 [0,83; 1,56]	0,4126
Augenerkrankungen						
Gesamte SOC	25/246 (10,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	23/249 (9,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,89 [0,50; 1,58]	0,6911

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
Gesamte SOC	204/246 (82,9)	187,00 [135,00; 233,00]	191/249 (76,7)	0,72 [0,66; 1,41]	0,85 [0,69; 1,04]	0,1108
Abdominalschmerz	42/246 (17,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	18/249 (7,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,00 [1,15; 3,48]	0,0129
Schmerzen Oberbauch	14/246 (5,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	17/249 (6,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,75 [0,37; 1,53]	0,4301
Obstipation	32/246 (13,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	31/249 (12,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,95 [0,58; 1,56]	0,8315
Diarrhoe	152/246 (61,8)	568,00 [480,00; 782,00]	116/249 (46,6)	8,84 [6,47; n. e.]	1,18 [0,92; 1,50]	0,1890
Mundtrockenheit	16/246 (6,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	9/249 (3,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,73 [0,76; 3,92]	0,1858
Dyspepsie	16/246 (6,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	28/249 (11,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,48 [0,26; 0,89]	0,0170
Flatulenz	8/246 (3,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	10/249 (4,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,65 [0,25; 1,66]	0,3615

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Gastroösophageale Refluxerkrankung	16/246 (6,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	29/249 (11,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,47 [0,25; 0,87]	0,0137
Übelkeit	63/246 (25,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	72/249 (28,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,75 [0,53; 1,06]	0,0989
Mundschmerzen	10/246 (4,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	9/249 (3,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,01 [0,41; 2,50]	0,9812
Stomatitis	42/246 (17,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	58/249 (23,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,61 [0,41; 0,91]	0,0139
Erbrechen	44/246 (17,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	51/249 (20,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,71 [0,47; 1,07]	0,0965
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
Gesamte SOC	169/246 (68,7)	325,00 [237,00; 453,00]	178/249 (71,5)	1,68 [0,95; 2,63]	0,75 [0,60; 0,93]	0,0076
Asthenie	56/246 (22,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	46/249 (18,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,10 [0,74; 1,63]	0,6225
Ermüdung	73/246 (29,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	76/249 (30,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,83 [0,60; 1,14]	0,2515

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Unwohlsein	6/246 (2,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	15/249 (6,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,32 [0,12; 0,83]	0,0137
Schleimhautentzündung	46/246 (18,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	56/249 (22,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,73 [0,49; 1,08]	0,1142
Ödem peripher	29/246 (11,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	23/249 (9,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,04 [0,60; 1,80]	0,8955
Schmerz	15/246 (6,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	20/249 (8,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,68 [0,35; 1,33]	0,2554
Fieber	32/246 (13,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	23/249 (9,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,24 [0,72; 2,13]	0,4316
Leber- und Gallenerkrankungen						
Gesamte SOC	45/246 (18,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	30/249 (12,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,36 [0,85; 2,16]	0,1956
Lebertoxizität	14/246 (5,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	7/249 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,96 [0,79; 4,86]	0,1388
Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
Gesamte SOC	132/246 (53,7)	1252,00 [963,00; 1505,00]	89/249 (35,7)	n. e. [12,58; n. e.]	1,28 [0,97; 1,68]	0,0800

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Grippe	10/246 (4,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	3/249 (1,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,10 [0,85; 11,32]	0,0716
Nasopharyngitis	18/246 (7,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	10/249 (4,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,40 [0,64; 3,07]	0,3952
Pneumonie	12/246 (4,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	14/249 (5,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,68 [0,31; 1,48]	0,3240
Infektion der oberen Atemwege	28/246 (11,4)	n. e. [2375,00; n. e.]	8/249 (3,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,68 [1,21; 5,91]	0,0113
Harnwegsinfektion	22/246 (8,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	16/249 (6,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,09 [0,57; 2,11]	0,7846
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen						
Gesamte SOC	45/246 (18,3)	n. e. [2326,00; n. e.]	23/249 (9,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,66 [1,00; 2,76]	0,0484
Untersuchungen						
Gesamte SOC	160/246 (65,0)	552,00 [381,00; 831,00]	131/249 (52,6)	7,59 [3,58; 17,05]	1,17 [0,92; 1,47]	0,1852
Alaninaminotransferase erhöht	70/246 (28,5)	2684,00 [2684,00; n. e.]	18/249 (7,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,95 [2,35; 6,65]	<0,0001

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Amylase erhöht	35/246 (14,2)	n. e. [2448,00; n. e.]	20/249 (8,0)	27,14 [22,67; 27,14]	1,47 [0,84; 2,56]	0,1756
Aspartataminotransferase erhöht	62/246 (25,2)	n. e. [2224,00; n. e.]	24/249 (9,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,49 [1,55; 4,00]	<0,0001
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	29/246 (11,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	21/249 (8,4)	25,20 [25,20; n. e.]	1,27 [0,72; 2,25]	0,4047
Bilirubin im Blut erhöht	12/246 (4,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	9/249 (3,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,05 [0,43; 2,57]	0,9176
Kreatinin im Blut erhöht	34/246 (13,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	35/249 (14,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,81 [0,50; 1,31]	0,3956
Thyreotropin im Blut erhöht	17/246 (6,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	17/249 (6,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,88 [0,45; 1,73]	0,7132
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	13/246 (5,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	5/249 (2,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,46 [0,87; 6,96]	0,0785
Lipase erhöht	40/246 (16,3)	n. e. [2448,00; n. e.]	23/249 (9,2)	27,14 [23,13; 27,14]	1,64 [0,98; 2,76]	0,0578
Neutrophilenzahl erniedrigt	7/246 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	18/249 (7,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,36 [0,15; 0,86]	0,0171

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Thrombozytenzahl erniedrigt	10/246 (4,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	45/249 (18,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,18 [0,09; 0,36]	<0,0001
Gewicht erniedrigt	24/246 (9,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	8/249 (3,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,77 [1,24; 6,17]	0,0095
Leukozytenzahl erniedrigt	6/246 (2,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	15/249 (6,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,35 [0,14; 0,91]	0,0245
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
Gesamte SOC	139/246 (56,5)	756,00 [555,00; 1156,00]	107/249 (43,0)	19,38 [9,10; n. e.]	1,24 [0,97; 1,60]	0,0899
Appetit vermindert	61/246 (24,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	51/249 (20,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,06 [0,73; 1,54]	0,7510
Dehydratation	10/246 (4,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	7/249 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,27 [0,48; 3,33]	0,6335
Hyperkalzämie	8/246 (3,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	10/249 (4,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,58 [0,22; 1,47]	0,2434
Hyperglykämie	20/246 (8,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	9/249 (3,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,95 [0,88; 4,30]	0,0932

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Median [95 %-KI] (Monate) [a]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median [95 %-KI] (Monate) [a]**	**HR [95 %-KI] [b]**	**p-Wert [c]**
Hyperkaliämie	15/246 (6,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	6/249 (2,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,92 [0,73; 5,02]	0,1762
Hypalbuminämie	13/246 (5,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	10/249 (4,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,20 [0,52; 2,74]	0,6676
Hypokalzämie	14/246 (5,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	5/249 (2,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,36 [0,85; 6,58]	0,0914
Hypokaliämie	13/246 (5,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	8/249 (3,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,29 [0,53; 3,17]	0,5717
Hypomagnesiämie	29/246 (11,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	12/249 (4,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,26 [1,15; 4,43]	0,0150
Hyponatriämie	38/246 (15,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	22/249 (8,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,42 [0,84; 2,42]	0,1918
Hypophosphatämie	35/246 (14,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	14/249 (5,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,36 [1,27; 4,40]	0,0052
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen						
Gesamte SOC	132/246 (53,7)	1015,00 [789,00; 1478,00]	92/249 (36,9)	19,75 [12,42; n. e.]	1,31 [1,00; 1,71]	0,0502

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Arthralgie	44/246 (17,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	21/249 (8,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,87 [1,11; 3,17]	0,0175
Rückenschmerzen	46/246 (18,7)	n. e. [2356,00; n. e.]	33/249 (13,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,14 [0,72; 1,80]	0,5743
Muskelspasmen	26/246 (10,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	3/249 (1,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	7,55 [2,27; 25,07]	0,0001
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	12/246 (4,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	8/249 (3,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,09 [0,44; 2,75]	0,8473
Myalgie	12/246 (4,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	16/249 (6,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,56 [0,25; 1,25]	0,1520
Schmerz in einer Extremität	24/246 (9,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	21/249 (8,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,95 [0,53; 1,72]	0,8692
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)						
Gesamte SOC	35/246 (14,2)	n. e. [2556,00; n. e.]	34/249 (13,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,80 [0,49; 1,29]	0,3614
Progression einer bösartigen Neubildung	20/246 (8,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	22/249 (8,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,75 [0,41; 1,38]	0,3513

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Erkrankungen des Nervensystems						
Gesamte SOC	120/246 (48,8)	1459,00 [739,00; n. e.]	106/249 (42,6)	16,95 [8,97; 25,89]	1,00 [0,77; 1,30]	0,9976
Schwindelgefühl	22/246 (8,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	14/249 (5,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,40 [0,71; 2,74]	0,3284
Dysgeusie	54/246 (22,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	48/249 (19,3)	25,89 [n. e.; n. e.]	1,04 [0,71; 1,54]	0,8319
Kopfschmerzen	37/246 (15,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	29/249 (11,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,11 [0,68; 1,81]	0,6686
Psychiatrische Erkrankungen						
Gesamte SOC	46/246 (18,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	32/249 (12,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,25 [0,80; 1,98]	0,3277
Depression	11/246 (4,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	7/249 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,33 [0,51; 3,45]	0,5605
Schlaflosigkeit	21/246 (8,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	13/249 (5,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,41 [0,71; 2,84]	0,3258

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Erkrankungen der Nieren und Harnwege						
Gesamte SOC	53/246 (21,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	52/249 (20,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,91 [0,62; 1,34]	0,6438
Akute Nierenschädigung	5/246 (2,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	10/249 (4,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,40 [0,13; 1,21]	0,0936
Hämaturie	6/246 (2,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	11/249 (4,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,40 [0,14; 1,13]	0,0746
Proteinurie	25/246 (10,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	20/249 (8,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,17 [0,65; 2,11]	0,5981
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse						
Gesamte SOC	24/246 (9,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	12/249 (4,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,76 [0,87; 3,53]	0,1093
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums						
Gesamte SOC	126/246 (51,2)	1130,00 [680,00; n. e.]	100/249 (40,2)	19,15 [14,42; n. e.]	1,20 [0,92; 1,56]	0,1852
Husten	41/246 (16,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	38/249 (15,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,94 [0,60; 1,47]	0,7907

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Dysphonie	40/246 (16,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	10/249 (4,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,93 [1,96; 7,89]	<0,0001
Dyspnoe	24/246 (9,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	23/249 (9,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,93 [0,52; 1,65]	0,7982
Epistaxis	18/246 (7,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	25/249 (10,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,64 [0,35; 1,18]	0,1495
Schmerzen im Oropharynx	16/246 (6,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	8/249 (3,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,83 [0,78; 4,29]	0,1578
Pleuraerguss	3/246 (1,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	10/249 (4,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,25 [0,07; 0,92]	0,0242
Pneumonitis	13/246 (5,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/249 (0,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	11,72 [1,53; 89,67]	0,0026
Lungenembolie	12/246 (4,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	5/249 (2,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,01 [0,70; 5,78]	0,1858
Hustensyndrom der oberen Atemwege	11/246 (4,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/249 (0,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	4,32 [0,95; 19,71]	0,0396

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes						
Gesamte SOC	173/246 (70,3)	233,00 [191,00; 302,00]	142/249 (57,0)	4,14 [3,45; 5,78]	1,23 [0,98; 1,53]	0,0759
Akneähnliche Dermatitis	11/246 (4,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	7/249 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,38 [0,53; 3,59]	0,5044
Trockene Haut	11/246 (4,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	12/249 (4,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,85 [0,37; 1,94]	0,7019
Palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom	95/246 (38,6)	n. e. [2070,00; n. e.]	91/249 (36,5)	17,18 [11,76; n. e.]	0,97 [0,72; 1,29]	0,8162
Pruritus	40/246 (16,3)	2595,00 [2595,00; n. e.]	12/249 (4,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,85 [1,49; 5,45]	0,0010
Ausschlag	51/246 (20,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	21/249 (8,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,38 [1,43; 3,98]	0,0006
Ausschlag makulo-papulös	19/246 (7,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	4/249 (1,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,97 [1,34; 11,76]	0,0072
Gelbe Hautfarbe	0/246 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	14/249 (5,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	<0,01 [<0,01; n. b.]	0,0001

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Gefässerkrankungen						
Gesamte SOC	96/246 (39,0)	n. e. [1662,00; n. e.]	98/249 (39,4)	14,39 [11,07; n. e.]	0,86 [0,65; 1,15]	0,3082
Hypertonie	79/246 (32,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	84/249 (33,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,86 [0,63; 1,17]	0,3297
Hypotonie	13/246 (5,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	5/249 (2,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,18 [0,77; 6,15]	0,1310

a: Median und 95 %-KI wurden mittels eines unstratifizierten Produkt-Limit-Schätzer-Überlebensmodell geschätzt.

b: Die Hazard Ratio basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate), stratifiziert nach dem prognostischen IMDC-Risiko-Score (0, 1 – 2, 3 – 6), der PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 % versus < 1 %, unbestimmt) und der Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt), wie im IRT eingegeben (für die Gesamtpopulation) bzw. nach PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt) und Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für Subpopulation D1) bzw. nach IMDC-Prognose-Risiko-Score (1 – 2, 3 –6), PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt) und Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für Subpopulation D2) und war relativ zur Sunitinib-Gruppe mit < 1 zugunsten der Cabozantinib + Nivolumab-Gruppe.

c: Der P-Wert basiert auf einem stratifizierten Log-Rank-Test nach IMDC-Prognose-Risiko-Score (0, 1 – 2, 3 –6), PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt) und Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für die Gesamtpopulation) bzw. nach PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt) und Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für Subpopulation D1) bzw. nach IMDC-Prognose-Risiko-Score (1 – 2, 3 –6), PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt) und Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für Subpopulation D2).

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PT: Preferred term; SOC: Systemorganklasse.

Tabelle 4-183: Schwere UE (mit CTCAE-Grad 3) (mit Nachbeobachtung 100 Tage) aus RCT (CheckMate-9ER) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Datenschnitt vom 30.03.2020						
Gesamtpopulation						
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems						
Gesamte SOC	12/320 (3,8)	n. e. [2625,00; n. e.]	42/320 (13,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,24 [0,13; 0,46]	<0,0001
Anämie	7/320 (2,2)	n. e. [2625,00; n. e.]	15/320 (4,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,41 [0,17; 1,00]	0,0427
Neutropenie	2/320 (0,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	12/320 (3,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,14 [0,03; 0,65]	0,0034
Thrombozytopenie	2/320 (0,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	15/320 (4,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,12 [0,03; 0,54]	0,0010
Herzerkrankungen						
Gesamte SOC	12/320 (3,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	11/320 (3,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,86 [0,37; 1,97]	0,7139
Endokrine Erkrankungen						
Gesamte SOC	11/320 (3,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/320 (0,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	9,07 [1,16; 70,64]	0,0109

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
Gesamte SOC	51/320 (15,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	39/320 (12,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,11 [0,73; 1,70]	0,6135
Diarrhoe	23/320 (7,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	14/320 (4,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,35 [0,69; 2,65]	0,3755
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
Gesamte SOC	36/320 (11,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	45/320 (14,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,69 [0,45; 1,08]	0,1012
Asthenie	14/320 (4,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	10/320 (3,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,25 [0,55; 2,82]	0,5940
Ermüdung	13/320 (4,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	16/320 (5,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,71 [0,34; 1,48]	0,3562
Leber- und Gallenerkrankungen						
Gesamte SOC	21/320 (6,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	9/320 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,08 [0,95; 4,58]	0,0618
Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
Gesamte SOC	39/320 (12,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	21/320 (6,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,44 [0,84; 2,46]	0,1817

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Untersuchungen						
Gesamte SOC	63/320 (19,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	71/320 (22,2)	26,58 [26,58; n. e.]	0,77 [0,54; 1,08]	0,1316
Alaninaminotransferase erhöht	17/320 (5,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	7/320 (2,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,27 [0,94; 5,48]	0,0612
Amylase erhöht	11/320 (3,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	8/320 (2,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,24 [0,50; 3,10]	0,6392
Aspartataminotransferase erhöht	11/320 (3,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	4/320 (1,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,70 [0,86; 8,49]	0,0771
Lipase erhöht	21/320 (6,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	15/320 (4,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,21 [0,62; 2,36]	0,5770
Neutrophilenzahl erniedrigt	1/320 (0,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	16/320 (5,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,05 [0,01; 0,41]	<0,0001
Thrombozytenzahl erniedrigt	0/320 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	15/320 (4,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	<0,01 [<0,01; n. b.]	<0,0001
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
Gesamte SOC	74/320 (23,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	47/320 (14,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,37 [0,95; 1,99]	0,0921

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Hyponatriämie	30/320 (9,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	20/320 (6,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,25 [0,70; 2,22]	0,4445
Hypophosphatämie	19/320 (5,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	4/320 (1,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	4,41 [1,49; 13,01]	0,0033
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen						
Gesamte SOC	24/320 (7,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	20/320 (6,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,94 [0,52; 1,72]	0,8504
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)						
Gesamte SOC	31/320 (9,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	31/320 (9,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,79 [0,48; 1,32]	0,3703
Progression einer bösartigen Neubildung	24/320 (7,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	21/320 (6,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,95 [0,53; 1,71]	0,8632
Erkrankungen des Nervensystems						
Gesamte SOC	13/320 (4,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	13/320 (4,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,84 [0,39; 1,81]	0,6497
Erkrankungen der Nieren und Harnwege						
Gesamte SOC	17/320 (5,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	19/320 (5,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,73 [0,38; 1,42]	0,3531

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums						
Gesamte SOC	29/320 (9,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	29/320 (9,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,89 [0,53; 1,49]	0,6497
Lungenembolie	17/320 (5,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	4/320 (1,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,88 [1,30; 11,60]	0,0089
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes						
Gesamte SOC	39/320 (12,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	26/320 (8,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,33 [0,80; 2,19]	0,2686
Palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom	24/320 (7,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	24/320 (7,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,90 [0,51; 1,59]	0,7142
Gefässerkrankungen						
Gesamte SOC	48/320 (15,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	50/320 (15,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,90 [0,60; 1,34]	0,5992
Hypertonie	40/320 (12,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	44/320 (13,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,88 [0,57; 1,35]	0,5426
Subpopulation D1						

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems						
Gesamte SOC	0/74 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	7/71 (9,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	<0,01 [<0,01; n. b.]	0,0061
Thrombozytopenie	0/74 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	4/71 (5,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	<0,01 [<0,01; n. b.]	0,0419
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
Gesamte SOC	14/74 (18,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	11/71 (15,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,08 [0,49; 2,39]	0,8510
Diarrhoe	6/74 (8,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	4/71 (5,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,25 [0,35; 4,43]	0,7329
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
Gesamte SOC	10/74 (13,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	8/71 (11,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,14 [0,45; 2,89]	0,7854
Asthenie	6/74 (8,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/71 (1,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	5,36 [0,64; 44,61]	0,0821
Leber- und Gallenerkrankungen						
Gesamte SOC	4/74 (5,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/71 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,93 [0,35; 10,56]	0,4388

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
Gesamte SOC	7/74 (9,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/71 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,56 [0,53; 12,47]	0,2283
Untersuchungen						
Gesamte SOC	13/74 (17,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	19/71 (26,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,59 [0,29; 1,19]	0,1355
Alaninaminotransferase erhöht	4/74 (5,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/71 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,75 [0,32; 9,56]	0,5139
Lipase erhöht	5/74 (6,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	5/71 (7,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,90 [0,26; 3,11]	0,8632
Neutrophilenzahl erniedrigt	0/74 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	6/71 (8,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	<0,01 [<0,01; n. b.]	0,0067
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
Gesamte SOC	21/74 (28,4)	2257,00 [2218,00; n. e.]	14/71 (19,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,30 [0,65; 2,58]	0,4600
Hyponatriämie	7/74 (9,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	7/71 (9,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,85 [0,29; 2,46]	0,7655

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Hypophosphatämie	5/74 (6,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/71 (1,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	4,24 [0,49; 36,76]	0,1552
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen						
Gesamte SOC	4/74 (5,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	3/71 (4,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,16 [0,26; 5,23]	0,8433
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)						
Gesamte SOC	5/74 (6,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	3/71 (4,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,42 [0,34; 5,98]	0,6278
Progression einer bösartigen Neubildung	4/74 (5,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/71 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,72 [0,31; 9,41]	0,5296
Erkrankungen der Nieren und Harnwege						
Gesamte SOC	4/74 (5,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/71 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,69 [0,31; 9,29]	0,5407
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums						
Gesamte SOC	11/74 (14,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	3/71 (4,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,61 [1,01; 12,95]	0,0351
Lungenembolie	7/74 (9,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	1/71 (1,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	6,93 [0,85; 56,33]	0,0353

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes						
Gesamte SOC	11/74 (14,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	9/71 (12,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,08 [0,45; 2,61]	0,8619
Palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom	5/74 (6,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	9/71 (12,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,46 [0,15; 1,37]	0,1523
Gefässerkrankungen						
Gesamte SOC	12/74 (16,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	16/71 (22,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,70 [0,33; 1,49]	0,3539
Hypertonie	12/74 (16,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	16/71 (22,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,70 [0,33; 1,49]	0,3539
Subpopulation D2						
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems						
Gesamte SOC	12/246 (4,9)	n. e. [2625,00; n. e.]	35/249 (14,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,29 [0,15; 0,56]	<0,0001
Anämie	7/246 (2,8)	n. e. [2625,00; n. e.]	14/249 (5,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,43 [0,17; 1,08]	0,0641
Thrombozytopenie	2/246 (0,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	11/249 (4,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,17 [0,04; 0,75]	0,0081

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
Gesamte SOC	37/246 (15,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	28/249 (11,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,13 [0,69; 1,85]	0,6327
Diarrhoe	17/246 (6,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	10/249 (4,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,40 [0,63; 3,08]	0,4060
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
Gesamte SOC	26/246 (10,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	37/249 (14,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,60 [0,36; 0,99]	0,0449
Ermüdung	11/246 (4,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	13/249 (5,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,72 [0,32; 1,62]	0,4242
Leber- und Gallenerkrankungen						
Gesamte SOC	17/246 (6,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	7/249 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,13 [0,87; 5,17]	0,0888
Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
Gesamte SOC	32/246 (13,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	19/249 (7,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,32 [0,74; 2,34]	0,3458

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Untersuchungen						
Gesamte SOC	50/246 (20,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	52/249 (20,9)	26,58 [26,58; n. e.]	0,84 [0,56; 1,24]	0,3744
Alaninaminotransferase erhöht	13/246 (5,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	5/249 (2,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,48 [0,88; 6,98]	0,0743
Aspartataminotransferase erhöht	10/246 (4,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	4/249 (1,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,50 [0,78; 7,97]	0,1098
Lipase erhöht	16/246 (6,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	10/249 (4,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,36 [0,61; 3,03]	0,4433
Neutrophilenzahl erniedrigt	1/246 (0,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	10/249 (4,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,09 [0,01; 0,70]	0,0037
Thrombozytenzahl erniedrigt	0/246 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	13/249 (5,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	<0,01 [<0,01; n. b.]	0,0001
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
Gesamte SOC	53/246 (21,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	33/249 (13,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,41 [0,91; 2,18]	0,1271
Hyponatriämie	23/246 (9,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	13/249 (5,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,46 [0,73; 2,92]	0,2752

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Hypophosphatämie	14/246 (5,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	3/249 (1,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	4,47 [1,28; 15,60]	0,0102
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen						
Gesamte SOC	20/246 (8,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	17/249 (6,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,91 [0,47; 1,74]	0,7696
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)						
Gesamte SOC	26/246 (10,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	28/249 (11,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,73 [0,42; 1,25]	0,2496
Progression einer bösartigen Neubildung	20/246 (8,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	19/249 (7,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,87 [0,46; 1,64]	0,6650
Erkrankungen des Nervensystems						
Gesamte SOC	11/246 (4,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	11/249 (4,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,83 [0,36; 1,91]	0,6540
Erkrankungen der Nieren und Harnwege						
Gesamte SOC	13/246 (5,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	17/249 (6,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,62 [0,30; 1,29]	0,1949

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums						
Gesamte SOC	18/246 (7,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	26/249 (10,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,59 [0,32; 1,08]	0,0844
Lungenembolie	10/246 (4,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	3/249 (1,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,88 [0,78; 10,59]	0,0960
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes						
Gesamte SOC	28/246 (11,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	17/249 (6,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,46 [0,79; 2,69]	0,2231
Palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom	19/246 (7,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	15/249 (6,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,18 [0,60; 2,33]	0,6304
Gefässerkrankungen						
Gesamte SOC	36/246 (14,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	34/249 (13,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,99 [0,62; 1,59]	0,9715
Hypertonie	28/246 (11,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	28/249 (11,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,98 [0,58; 1,65]	0,9270

a: Median und 95 %-KI wurden mittels eines unstratifizierten Produkt-Limit-Schätzer-Überlebensmodell geschätzt.

b: Die Hazard Ratio basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate), stratifiziert nach dem prognostischen IMDC-Risiko-Score (0, 1 – 2, 3 – 6), der PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 % versus < 1 %, unbestimmt) und der Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt), wie im IRT eingegeben (für die Gesamtpopulation) bzw. nach PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt) und Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für Subpopulation D1) bzw. nach IMDC-Prognose-Risiko-Score (1 – 2, 3 –6), PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt) und Region

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
(USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für Subpopulation D2) und war relativ zur Sunitinib-Gruppe mit < 1 zugunsten der Cabozantinib + Nivolumab-Gruppe. c: Der P-Wert basiert auf einem stratifizierten Log-Rank-Test nach IMDC-Prognose-Risiko-Score (0, 1 – 2, 3 –6), PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt) und Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für die Gesamtpopulation) bzw. nach PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt) und Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für Subpopulation D1) bzw. nach IMDC-Prognose-Risiko-Score (1 – 2, 3 –6), PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt) und Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für Subpopulation D2). Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PT: Preferred term; SOC: Systemorganklasse.						

Tabelle 4-184: Schwerwiegende UE (mit Nachbeobachtung 100 Tage) aus RCT (CheckMate-9ER) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Datenschnitt vom 30.03.2020						
Gesamtpopulation						
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems						
Gesamte SOC	3/320 (0,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	16/320 (5,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,17 [0,05; 0,58]	0,0013
Anämie	2/320 (0,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	11/320 (3,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,16 [0,04; 0,73]	0,0067

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Herzerkrankungen						
Gesamte SOC	14/320 (4,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	10/320 (3,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,10 [0,48; 2,51]	0,8166
Endokrine Erkrankungen						
Gesamte SOC	12/320 (3,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/320 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	>99,99 [<0,01; n. b.]	0,0012
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
Gesamte SOC	35/320 (10,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	20/320 (6,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,48 [0,85; 2,57]	0,1630
Diarrhoe	15/320 (4,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/320 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	>99,99 [<0,01; n. b.]	0,0004
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
Gesamte SOC	15/320 (4,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	23/320 (7,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,55 [0,28; 1,05]	0,0658
Leber- und Gallenerkrankungen						
Gesamte SOC	11/320 (3,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	7/320 (2,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,32 [0,51; 3,47]	0,5659

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Median [95 %-KI] (Monate) [a]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median [95 %-KI] (Monate) [a]**	**HR [95 %-KI] [b]**	**p-Wert [c]**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
Gesamte SOC	38/320 (11,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	21/320 (6,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,39 [0,81; 2,40]	0,2269
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
Gesamte SOC	15/320 (4,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	17/320 (5,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,62 [0,30; 1,28]	0,1892
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen						
Gesamte SOC	15/320 (4,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	15/320 (4,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,81 [0,39; 1,66]	0,5609
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)						
Gesamte SOC	33/320 (10,3)	n. e. [2556,00; n. e.]	34/320 (10,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,77 [0,47; 1,25]	0,2884
Progression einer bösartigen Neubildung	24/320 (7,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	23/320 (7,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,87 [0,49; 1,54]	0,6262
Erkrankungen des Nervensystems						
Gesamte SOC	12/320 (3,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	10/320 (3,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,13 [0,49; 2,61]	0,7804

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Erkrankungen der Nieren und Harnwege						
Gesamte SOC	6/320 (1,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	13/320 (4,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,39 [0,15; 1,02]	0,0476
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums						
Gesamte SOC	26/320 (8,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	28/320 (8,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,79 [0,46; 1,36]	0,3925
Gefässerkrankungen						
Gesamte SOC	14/320 (4,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	8/320 (2,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,50 [0,62; 3,59]	0,3622
Subpopulation D1						
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
Gesamte SOC	12/74 (16,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	3/71 (4,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,24 [0,91; 11,57]	0,0560
Diarrhoe	6/74 (8,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/71 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	>99,99 [<0,01; n. b.]	0,0245
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
Gesamte SOC	4/74 (5,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	4/71 (5,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,93 [0,23; 3,72]	0,9169

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
Gesamte SOC	6/74 (8,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/71 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,55 [0,51; 12,68]	0,2352
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
Gesamte SOC	5/74 (6,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	4/71 (5,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,03 [0,28; 3,88]	0,9601
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)						
Gesamte SOC	6/74 (8,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	3/71 (4,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,74 [0,43; 6,99]	0,4271
Progression einer bösartigen Neubildung	4/74 (5,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/71 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,72 [0,31; 9,41]	0,5296
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums						
Gesamte SOC	7/74 (9,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	2/71 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,08 [0,64; 14,89]	0,1412
Subpopulation D2						
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems						
Gesamte SOC	3/246 (1,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	15/249 (6,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,18 [0,05; 0,62]	0,0021

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Anämie	2/246 (0,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	11/249 (4,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,16 [0,04; 0,73]	0,0067
Herzerkrankungen						
Gesamte SOC	11/246 (4,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	8/249 (3,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,02 [0,40; 2,56]	0,9723
Endokrine Erkrankungen						
Gesamte SOC	10/246 (4,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0/249 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	>99,99 [<0,01; n. b.]	0,0034
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
Gesamte SOC	23/246 (9,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	17/249 (6,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,16 [0,62; 2,19]	0,6365
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
Gesamte SOC	11/246 (4,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	19/249 (7,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,47 [0,22; 0,99]	0,0433
Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
Gesamte SOC	32/246 (13,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	19/249 (7,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,27 [0,71; 2,27]	0,4117

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
Gesamte SOC	10/246 (4,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	13/249 (5,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,49 [0,20; 1,19]	0,1088
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen						
Gesamte SOC	13/246 (5,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	12/249 (4,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,87 [0,40; 1,92]	0,7334
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)						
Gesamte SOC	27/246 (11,0)	n. e. [2556,00; n. e.]	31/249 (12,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,68 [0,40; 1,15]	0,1440
Progression einer bösartigen Neubildung	20/246 (8,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	21/249 (8,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,79 [0,42; 1,46]	0,4452
Erkrankungen des Nervensystems						
Gesamte SOC	10/246 (4,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	9/249 (3,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,04 [0,42; 2,58]	0,9256
Erkrankungen der Nieren und Harnwege						
Gesamte SOC	3/246 (1,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	11/249 (4,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,23 [0,06; 0,82]	0,0138

SOC PT	Cabozantinib und Nivolumab		Sunitinib		Cabozantinib und Nivolumab vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) [a]	HR [95 %-KI] [b]	p-Wert [c]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums						
Gesamte SOC	19/246 (7,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	26/249 (10,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,62 [0,34; 1,12]	0,1099
Gefässerkrankungen						
Gesamte SOC	11/246 (4,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	7/249 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,31 [0,51; 3,41]	0,5732

a: Median und 95 %-KI wurden mittels eines unstratifizierten Produkt-Limit-Schätzer-Überlebensmodell geschätzt.

b: Die Hazard Ratio basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate), stratifiziert nach dem prognostischen IMDC-Risiko-Score (0, 1 – 2, 3 – 6), der PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 % versus < 1 %, unbestimmt) und der Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt), wie im IRT eingegeben (für die Gesamtpopulation) bzw. nach PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt) und Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für Subpopulation D1) bzw. nach IMDC-Prognose-Risiko-Score (1 – 2, 3 –6), PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt) und Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für Subpopulation D2) und war relativ zur Sunitinib-Gruppe mit < 1 zugunsten der Cabozantinib + Nivolumab-Gruppe.

c: Der P-Wert basiert auf einem stratifizierten Log-Rank-Test nach IMDC-Prognose-Risiko-Score (0, 1 – 2, 3 –6), PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt) und Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für die Gesamtpopulation) bzw. nach PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt) und Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für Subpopulation D1) bzw. nach IMDC-Prognose-Risiko-Score (1 – 2, 3 –6), PD-L1-Tumorexpression (≥ 1 %, < 1 % oder unbestimmt) und Region (USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa, Rest der Welt) wie im IRT eingegeben (für Subpopulation D2).

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PT: Preferred term; SOC: Systemorganklasse.

Tabelle 4-185: Ereignisse für Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten nach SOC und PT aus RCT (CheckMate-9ER) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie/ Datenschnitt	**Cabozantinib und Nivolumab**		**Sunitinib**	
Systemorganklasse/ Preferred Term	**N**	**Ereignisse (%)**	**N**	**Ereignisse (%)**
Datenschnitt vom 30.03.2020				
Nachbeobachtungsperiode: 30 Tage				
Gesamtpopulation				
Untersuchungen	320	7 (2,2)	320	8 (2,5)
Alaninaminotransferase erhöht	320	6 (1,9)	320	3 (0,9)
Aspartataminotransferase erhöht	320	5 (1,6)	320	3 (0,9)
Bilirubin im Blut erhöht	320	1 (0,3)	320	3 (0,9)
Transaminasen erhöht	320	2 (0,6)	320	1 (0,3)
Amylase erhöht	320	0 (0,0)	320	1 (0,3)
Kreatinin im Blut erhöht	320	0 (0,0)	320	1 (0,3)
Laktatdehydrogenase im Blut erhöht	320	0 (0,0)	320	1 (0,3)
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	320	0 (0,0)	320	1 (0,3)
Lipase erhöht	320	0 (0,0)	320	1 (0,3)
Thrombozytenzahl erniedrigt	320	0 (0,0)	320	1 (0,3)
Leukozytenzahl erniedrigt	320	0 (0,0)	320	1 (0,3)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	320	5 (1,6)	320	9 (2,8)
Progression einer bösartigen Neubildung	320	3 (0,9)	320	7 (2,2)
Metastasen im Zentralnervensystem	320	0 (0,0)	320	2 (0,6)
Progression einer Neubildung	320	2 (0,6)	320	0 (0,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	320	7 (2,2)	320	7 (2,2)

Studie/ Datenschnitt	**Cabozantinib und Nivolumab**		**Sunitinib**	
Systemorganklasse/ Preferred Term	**N**	**Ereignisse (%)**	**N**	**Ereignisse (%)**
Proteinurie	320	5 (1,6)	320	6 (1,9)
Akute Nierenschädigung	320	0 (0,0)	320	1 (0,3)
Immunvermittelte Nephritis	320	1 (0,3)	320	0 (0,0)
Nephrotisches Syndrom	320	1 (0,3)	320	0 (0,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	320	4 (1,3)	320	8 (2,5)
Pneumonitis	320	3 (0,9)	320	0 (0,0)
Lungenembolie	320	1 (0,3)	320	1 (0,3)
Respiratorische Insuffizienz	320	0 (0,0)	320	2 (0,6)
Akute respiratorische Insuffizienz	320	0 (0,0)	320	1 (0,3)
Dyspnoe	320	0 (0,0)	320	1 (0,3)
Hämoptoe	320	0 (0,0)	320	1 (0,3)
Hypoxie	320	0 (0,0)	320	1 (0,3)
Atemstörung	320	0 (0,0)	320	1 (0,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	320	8 (2,5)	320	3 (0,9)
Diarrhoe	320	2 (0,6)	320	0 (0,0)
Abdominalschmerz	320	1 (0,3)	320	0 (0,0)
Rissige Lippen	320	0 (0,0)	320	1 (0,3)
Mikroskopische Kolitis	320	1 (0,3)	320	0 (0,0)
Obstipation	320	0 (0,0)	320	1 (0,3)
Enteritis	320	1 (0,3)	320	0 (0,0)
Magenblutung	320	0 (0,0)	320	1 (0,3)

Studie/ Datenschnitt	**Cabozantinib und Nivolumab**		**Sunitinib**	
Systemorganklasse/ Preferred Term	**N**	**Ereignisse (%)**	**N**	**Ereignisse (%)**
Gastrointestinalblutung	320	0 (0,0)	320	1 (0,3)
Dünndarmperforation	320	1 (0,3)	320	0 (0,0)
Stomatitis	320	1 (0,3)	320	0 (0,0)
Blutung im oberen gastrointestinalen Bereich	320	1 (0,3)	320	0 (0,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	320	8 (2,5)	320	3 (0,9)
Pneumonie	320	1 (0,3)	320	2 (0,6)
Infektion der unteren Atemwege	320	1 (0,3)	320	0 (0,0)
Lungenabszess	320	1 (0,3)	320	0 (0,0)
Pseudomonas-Infektion	320	1 (0,3)	320	0 (0,0)
Atemwegsinfektion	320	0 (0,0)	320	1 (0,3)
Sepsis	320	1 (0,3)	320	0 (0,0)
Septischer Schock	320	1 (0,3)	320	0 (0,0)
Tuberkulose	320	1 (0,3)	320	0 (0,0)
Harnwegsinfektion	320	1 (0,3)	320	0 (0,0)
Leber- und Gallenerkrankungen	320	5 (1,6)	320	4 (1,3)
Lebertoxizität	320	1 (0,3)	320	2 (0,6)
Autoimmune Hepatitis	320	1 (0,3)	320	0 (0,0)
Arzneimittelbedingter Leberschaden	320	0 (0,0)	320	1 (0,3)
Leberversagen	320	0 (0,0)	320	1 (0,3)
Leberfunktion anomal	320	1 (0,3)	320	0 (0,0)
Hepatitis	320	1 (0,3)	320	0 (0,0)
Pfortaderthrombose	320	1 (0,3)	320	0 (0,0)

Studie/ Datenschnitt	**Cabozantinib und Nivolumab**		**Sunitinib**	
Systemorganklasse/ Preferred Term	**N**	**Ereignisse (%)**	**N**	**Ereignisse (%)**
Herzerkrankungen	320	3 (0,9)	320	5 (1,6)
Herz- und Atemstillstand	320	1 (0,3)	320	1 (0,3)
Myokardinfarkt	320	1 (0,3)	320	1 (0,3)
Myokardiale Ischämie	320	0 (0,0)	320	2 (0,6)
Herzinsuffizienz akut	320	0 (0,0)	320	1 (0,3)
Myokarditis	320	1 (0,3)	320	0 (0,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	320	3 (0,9)	320	5 (1,6)
Schleimhautentzündung	320	0 (0,0)	320	2 (0,6)
Schmerz	320	0 (0,0)	320	2 (0,6)
Asthenie	320	1 (0,3)	320	0 (0,0)
Ermüdung	320	1 (0,3)	320	0 (0,0)
Nekrose	320	1 (0,3)	320	0 (0,0)
Fieber	320	0 (0,0)	320	1 (0,3)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	320	5 (1,6)	320	3 (0,9)
Palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom	320	2 (0,6)	320	3 (0,9)
Dermatitis	320	1 (0,3)	320	0 (0,0)
Psoriasis	320	1 (0,3)	320	0 (0,0)
Hautulkus	320	1 (0,3)	320	0 (0,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	320	1 (0,3)	320	4 (1,3)
Thrombozytopenie	320	1 (0,3)	320	2 (0,6)
Anämie	320	0 (0,0)	320	1 (0,3)

Studie/ Datenschnitt	**Cabozantinib und Nivolumab**		**Sunitinib**	
Systemorganklasse/ Preferred Term	**N**	**Ereignisse (%)**	**N**	**Ereignisse (%)**
Neutropenie	320	0 (0,0)	320	1 (0,3)
Endokrine Erkrankungen	320	5 (1,6)	320	0 (0,0)
Nebenniereninsuffizienz	320	3 (0,9)	320	0 (0,0)
Schilddrüsenüberfunktion	320	1 (0,3)	320	0 (0,0)
Schilddrüsenunterfunktion	320	1 (0,3)	320	0 (0,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	320	4 (1,3)	320	0 (0,0)
Arthralgie	320	2 (0,6)	320	0 (0,0)
Muskuläre Schwäche	320	1 (0,3)	320	0 (0,0)
Osteonekrose des Kiefers	320	1 (0,3)	320	0 (0,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	320	0 (0,0)	320	3 (0,9)
Hyponatriämie	320	0 (0,0)	320	2 (0,6)
Dehydratation	320	0 (0,0)	320	1 (0,3)
Augenerkrankungen	320	1 (0,3)	320	1 (0,3)
Augenlidödem	320	0 (0,0)	320	1 (0,3)
Uveitis	320	1 (0,3)	320	0 (0,0)
Erkrankungen des Nervensystems	320	2 (0,6)	320	0 (0,0)
Guillain-Barré-Syndrom	320	1 (0,3)	320	0 (0,0)
Ischämischer Schlaganfall	320	1 (0,3)	320	0 (0,0)
Gefässerkrankungen	320	2 (0,6)	320	0 (0,0)
Varizenblutung	320	1 (0,3)	320	0 (0,0)
Hypertonie	320	1 (0,3)	320	0 (0,0)

Studie/ Datenschnitt	**Cabozantinib und Nivolumab**		**Sunitinib**	
Systemorganklasse/ Preferred Term	**N**	**Ereignisse (%)**	**N**	**Ereignisse (%)**
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	320	1 (0,3)	320	0 (0,0)
Verletzung durch Bestrahlung	320	1 (0,3)	320	0 (0,0)
Subpopulation D1				
Untersuchungen	74	4 (5,4)	71	3 (4,2)
Alaninaminotransferase erhöht	74	3 (4,1)	71	1 (1,4)
Aspartataminotransferase erhöht	74	2 (2,7)	71	1 (1,4)
Transaminasen erhöht	74	2 (2,7)	71	1 (1,4)
Amylase erhöht	74	0 (0,0)	71	1 (1,4)
Bilirubin im Blut erhöht	74	1 (1,4)	71	0 (0,0)
Lipase erhöht	74	0 (0,0)	71	1 (1,4)
Endokrine Erkrankungen	74	3 (4,1)	71	0 (0,0)
Nebenniereninsuffizienz	74	2 (2,7)	71	0 (0,0)
Schilddrüsenüberfunktion	74	1 (1,4)	71	0 (0,0)
Leber- und Gallenerkrankungen	74	2 (2,7)	71	1 (1,4)
Lebertoxizität	74	1 (1,4)	71	1 (1,4)
Leberfunktion anomal	74	1 (1,4)	71	0 (0,0)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	74	0 (0,0)	71	3 (4,2)
Metastasen im Zentralnervensystem	74	0 (0,0)	71	2 (2,8)
Progression einer bösartigen Neubildung	74	0 (0,0)	71	1 (1,4)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	74	1 (1,4)	71	2 (2,8)
Palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom	74	1 (1,4)	71	2 (2,8)

Studie/ Datenschnitt	**Cabozantinib und Nivolumab**		**Sunitinib**	
Systemorganklasse/ Preferred Term	**N**	**Ereignisse (%)**	**N**	**Ereignisse (%)**
Herzerkrankungen	74	1 (1,4)	71	1 (1,4)
Herz- und Atemstillstand	74	0 (0,0)	71	1 (1,4)
Myokarditis	74	1 (1,4)	71	0 (0,0)
Augenerkrankungen	74	1 (1,4)	71	1 (1,4)
Augenlidödem	74	0 (0,0)	71	1 (1,4)
Uveitis	74	1 (1,4)	71	0 (0,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	74	2 (2,7)	71	0 (0,0)
Dünndarmperforation	74	1 (1,4)	71	0 (0,0)
Blutung im oberen gastrointestinalen Bereich	74	1 (1,4)	71	0 (0,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	74	1 (1,4)	71	1 (1,4)
Ermüdung	74	1 (1,4)	71	0 (0,0)
Schleimhautentzündung	74	0 (0,0)	71	1 (1,4)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	74	0 (0,0)	71	2 (2,8)
Dehydratation	74	0 (0,0)	71	1 (1,4)
Hyponatriämie	74	0 (0,0)	71	1 (1,4)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	74	2 (2,7)	71	0 (0,0)
Arthralgie	74	1 (1,4)	71	0 (0,0)
Muskuläre Schwäche	74	1 (1,4)	71	0 (0,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	74	0 (0,0)	71	1 (1,4)
Thrombozytopenie	74	0 (0,0)	71	1 (1,4)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	74	1 (1,4)	71	0 (0,0)

Studie/ Datenschnitt	**Cabozantinib und Nivolumab**		**Sunitinib**	
Systemorganklasse/ Preferred Term	**N**	**Ereignisse (%)**	**N**	**Ereignisse (%)**
Pseudomonas-Infektion	74	1 (1,4)	71	0 (0,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	74	1 (1,4)	71	0 (0,0)
Proteinurie	74	1 (1,4)	71	0 (0,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	74	1 (1,4)	71	0 (0,0)
Lungenembolie	74	1 (1,4)	71	0 (0,0)
Gefässerkrankungen	74	1 (1,4)	71	0 (0,0)
Hypertonie	74	1 (1,4)	71	0 (0,0)
Subpopulation D2				
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	246	6 (2,4)	249	7 (2,8)
Proteinurie	246	4 (1,6)	249	6 (2,4)
Akute Nierenschädigung	246	0 (0,0)	249	1 (0,4)
Immunvermittelte Nephritis	246	1 (0,4)	249	0 (0,0)
Nephrotisches Syndrom	246	1 (0,4)	249	0 (0,0)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	246	5 (2,0)	249	6 (2,4)
Progression einer bösartigen Neubildung	246	3 (1,2)	249	6 (2,4)
Progression einer Neubildung	246	2 (0,8)	249	0 (0,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	246	3 (1,2)	249	8 (3,2)
Pneumonitis	246	3 (1,2)	249	0 (0,0)
Respiratorische Insuffizienz	246	0 (0,0)	249	2 (0,8)
Akute respiratorische Insuffizienz	246	0 (0,0)	249	1 (0,4)

Studie/ Datenschnitt	**Cabozantinib und Nivolumab**		**Sunitinib**	
Systemorganklasse/ Preferred Term	**N**	**Ereignisse (%)**	**N**	**Ereignisse (%)**
Dyspnoe	246	0 (0,0)	249	1 (0,4)
Hämoptoe	246	0 (0,0)	249	1 (0,4)
Hypoxie	246	0 (0,0)	249	1 (0,4)
Lungenembolie	246	0 (0,0)	249	1 (0,4)
Atemstörung	246	0 (0,0)	249	1 (0,4)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	246	7 (2,8)	249	3 (1,2)
Pneumonie	246	1 (0,4)	249	2 (0,8)
Infektion der unteren Atemwege	246	1 (0,4)	249	0 (0,0)
Lungenabszess	246	1 (0,4)	249	0 (0,0)
Atemwegsinfektion	246	0 (0,0)	249	1 (0,4)
Sepsis	246	1 (0,4)	249	0 (0,0)
Septischer Schock	246	1 (0,4)	249	0 (0,0)
Tuberkulose	246	1 (0,4)	249	0 (0,0)
Harnwegsinfektion	246	1 (0,4)	249	0 (0,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	246	6 (2,4)	249	3 (1,2)
Diarrhoe	246	2 (0,8)	249	0 (0,0)
Abdominalschmerz	246	1 (0,4)	249	0 (0,0)
Rissige Lippen	246	0 (0,0)	249	1 (0,4)
Mikroskopische Kolitis	246	1 (0,4)	249	0 (0,0)
Obstipation	246	0 (0,0)	249	1 (0,4)
Enteritis	246	1 (0,4)	249	0 (0,0)
Magenblutung	246	0 (0,0)	249	1 (0,4)

Studie/ Datenschnitt	**Cabozantinib und Nivolumab**		**Sunitinib**	
Systemorganklasse/ Preferred Term	**N**	**Ereignisse (%)**	**N**	**Ereignisse (%)**
Gastrointestinalblutung	246	0 (0,0)	249	1 (0,4)
Stomatitis	246	1 (0,4)	249	0 (0,0)
Untersuchungen	246	3 (1,2)	249	5 (2,0)
Alaninaminotransferase erhöht	246	3 (1,2)	249	2 (0,8)
Aspartataminotransferase erhöht	246	3 (1,2)	249	2 (0,8)
Bilirubin im Blut erhöht	246	0 (0,0)	249	3 (1,2)
Kreatinin im Blut erhöht	246	0 (0,0)	249	1 (0,4)
Laktatdehydrogenase im Blut erhöht	246	0 (0,0)	249	1 (0,4)
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	246	0 (0,0)	249	1 (0,4)
Thrombozytenzahl erniedrigt	246	0 (0,0)	249	1 (0,4)
Leukozytenzahl erniedrigt	246	0 (0,0)	249	1 (0,4)
Herzerkrankungen	246	2 (0,8)	249	4 (1,6)
Myokardinfarkt	246	1 (0,4)	249	1 (0,4)
Myokardiale Ischämie	246	0 (0,0)	249	2 (0,8)
Herzinsuffizienz akut	246	0 (0,0)	249	1 (0,4)
Herz- und Atemstillstand	246	1 (0,4)	249	0 (0,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	246	2 (0,8)	249	4 (1,6)
Schmerz	246	0 (0,0)	249	2 (0,8)
Asthenie	246	1 (0,4)	249	0 (0,0)
Schleimhautentzündung	246	0 (0,0)	249	1 (0,4)
Nekrose	246	1 (0,4)	249	0 (0,0)

Studie/ Datenschnitt	**Cabozantinib und Nivolumab**		**Sunitinib**	
Systemorganklasse/ Preferred Term	**N**	**Ereignisse (%)**	**N**	**Ereignisse (%)**
Fieber	246	0 (0,0)	249	1 (0,4)
Leber- und Gallenerkrankungen	246	3 (1,2)	249	3 (1,2)
Autoimmune Hepatitis	246	1 (0,4)	249	0 (0,0)
Arzneimittelbedingter Leberschaden	246	0 (0,0)	249	1 (0,4)
Leberversagen	246	0 (0,0)	249	1 (0,4)
Hepatitis	246	1 (0,4)	249	0 (0,0)
Lebertoxizität	246	0 (0,0)	249	1 (0,4)
Pfortaderthrombose	246	1 (0,4)	249	0 (0,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	246	4 (1,6)	249	1 (0,4)
Palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom	246	1 (0,4)	249	1 (0,4)
Dermatitis	246	1 (0,4)	249	0 (0,0)
Psoriasis	246	1 (0,4)	249	0 (0,0)
Hautulkus	246	1 (0,4)	249	0 (0,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	246	1 (0,4)	249	3 (1,2)
Thrombozytopenie	246	1 (0,4)	249	1 (0,4)
Anämie	246	0 (0,0)	249	1 (0,4)
Neutropenie	246	0 (0,0)	249	1 (0,4)
Endokrine Erkrankungen	246	2 (0,8)	249	0 (0,0)
Nebenniereninsuffizienz	246	1 (0,4)	249	0 (0,0)
Schilddrüsenunterfunktion	246	1 (0,4)	249	0 (0,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	246	2 (0,8)	249	0 (0,0)

Studie/ Datenschnitt	**Cabozantinib und Nivolumab**		**Sunitinib**	
Systemorganklasse/ Preferred Term	**N**	**Ereignisse (%)**	**N**	**Ereignisse (%)**
Arthralgie	246	1 (0,4)	249	0 (0,0)
Osteonekrose des Kiefers	246	1 (0,4)	249	0 (0,0)
Erkrankungen des Nervensystems	246	2 (0,8)	249	0 (0,0)
Guillain-Barré-Syndrom	246	1 (0,4)	249	0 (0,0)
Ischämischer Schlaganfall	246	1 (0,4)	249	0 (0,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	246	1 (0,4)	249	0 (0,0)
Verletzung durch Bestrahlung	246	1 (0,4)	249	0 (0,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	246	0 (0,0)	249	1 (0,4)
Hyponatriämie	246	0 (0,0)	249	1 (0,4)
Gefässerkrankungen	246	1 (0,4)	249	0 (0,0)
Varizenblutung	246	1 (0,4)	249	0 (0,0)
Nachbeobachtungsperiode: 100 Tage				
Gesamtpopulation				
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	320	6 (1,9)	320	10 (3,1)
Progression einer bösartigen Neubildung	320	4 (1,3)	320	7 (2,2)
Progression einer Neubildung	320	2 (0,6)	320	1 (0,3)
Metastasen im Zentralnervensystem	320	0 (0,0)	320	2 (0,6)
Untersuchungen	320	7 (2,2)	320	8 (2,5)
Alaninaminotransferase erhöht	320	6 (1,9)	320	3 (0,9)
Aspartataminotransferase erhöht	320	5 (1,6)	320	3 (0,9)
Bilirubin im Blut erhöht	320	1 (0,3)	320	3 (0,9)

Studie/ Datenschnitt	**Cabozantinib und Nivolumab**		**Sunitinib**	
Systemorganklasse/ Preferred Term	**N**	**Ereignisse (%)**	**N**	**Ereignisse (%)**
Transaminasen erhöht	320	2 (0,6)	320	1 (0,3)
Amylase erhöht	320	0 (0,0)	320	1 (0,3)
Kreatinin im Blut erhöht	320	0 (0,0)	320	1 (0,3)
Laktatdehydrogenase im Blut erhöht	320	0 (0,0)	320	1 (0,3)
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	320	0 (0,0)	320	1 (0,3)
Lipase erhöht	320	0 (0,0)	320	1 (0,3)
Thrombozytenzahl erniedrigt	320	0 (0,0)	320	1 (0,3)
Leukozytenzahl erniedrigt	320	0 (0,0)	320	1 (0,3)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	320	7 (2,2)	320	8 (2,5)
Proteinurie	320	5 (1,6)	320	7 (2,2)
Nephrotisches Syndrom	320	2 (0,6)	320	0 (0,0)
Akute Nierenschädigung	320	0 (0,0)	320	1 (0,3)
Immunvermittelte Nephritis	320	1 (0,3)	320	0 (0,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	320	4 (1,3)	320	8 (2,5)
Pneumonitis	320	3 (0,9)	320	0 (0,0)
Lungenembolie	320	1 (0,3)	320	1 (0,3)
Respiratorische Insuffizienz	320	0 (0,0)	320	2 (0,6)
Akute respiratorische Insuffizienz	320	0 (0,0)	320	1 (0,3)
Dyspnoe	320	0 (0,0)	320	1 (0,3)
Hämoptoe	320	0 (0,0)	320	1 (0,3)
Hypoxie	320	0 (0,0)	320	1 (0,3)

Studie/ Datenschnitt	**Cabozantinib und Nivolumab**		**Sunitinib**	
Systemorganklasse/ Preferred Term	**N**	**Ereignisse (%)**	**N**	**Ereignisse (%)**
Atemstörung	320	0 (0,0)	320	1 (0,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	320	8 (2,5)	320	3 (0,9)
Diarrhoe	320	2 (0,6)	320	0 (0,0)
Abdominalschmerz	320	1 (0,3)	320	0 (0,0)
Rissige Lippen	320	0 (0,0)	320	1 (0,3)
Mikroskopische Kolitis	320	1 (0,3)	320	0 (0,0)
Obstipation	320	0 (0,0)	320	1 (0,3)
Enteritis	320	1 (0,3)	320	0 (0,0)
Magenblutung	320	0 (0,0)	320	1 (0,3)
Gastrointestinalblutung	320	0 (0,0)	320	1 (0,3)
Dünndarmperforation	320	1 (0,3)	320	0 (0,0)
Stomatitis	320	1 (0,3)	320	0 (0,0)
Blutung im oberen gastrointestinalen Bereich	320	1 (0,3)	320	0 (0,0)
Leber- und Gallenerkrankungen	320	6 (1,9)	320	5 (1,6)
Lebertoxizität	320	1 (0,3)	320	3 (0,9)
Autoimmune Hepatitis	320	2 (0,6)	320	0 (0,0)
Leberversagen	320	1 (0,3)	320	1 (0,3)
Arzneimittelbedingter Leberschaden	320	0 (0,0)	320	1 (0,3)
Leberfunktion anomal	320	1 (0,3)	320	0 (0,0)
Hepatitis	320	1 (0,3)	320	0 (0,0)
Pfortaderthrombose	320	1 (0,3)	320	0 (0,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	320	8 (2,5)	320	3 (0,9)

Studie/ Datenschnitt	**Cabozantinib und Nivolumab**		**Sunitinib**	
Systemorganklasse/ Preferred Term	**N**	**Ereignisse (%)**	**N**	**Ereignisse (%)**
Pneumonie	320	1 (0,3)	320	2 (0,6)
Infektion der unteren Atemwege	320	1 (0,3)	320	0 (0,0)
Lungenabszess	320	1 (0,3)	320	0 (0,0)
Pseudomonas-Infektion	320	1 (0,3)	320	0 (0,0)
Atemwegsinfektion	320	0 (0,0)	320	1 (0,3)
Sepsis	320	1 (0,3)	320	0 (0,0)
Septischer Schock	320	1 (0,3)	320	0 (0,0)
Tuberkulose	320	1 (0,3)	320	0 (0,0)
Harnwegsinfektion	320	1 (0,3)	320	0 (0,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	320	3 (0,9)	320	6 (1,9)
Ermüdung	320	1 (0,3)	320	1 (0,3)
Schleimhautentzündung	320	0 (0,0)	320	2 (0,6)
Schmerz	320	0 (0,0)	320	2 (0,6)
Asthenie	320	1 (0,3)	320	0 (0,0)
Nekrose	320	1 (0,3)	320	0 (0,0)
Fieber	320	0 (0,0)	320	1 (0,3)
Herzerkrankungen	320	3 (0,9)	320	5 (1,6)
Herz- und Atemstillstand	320	1 (0,3)	320	1 (0,3)
Myokardinfarkt	320	1 (0,3)	320	1 (0,3)
Myokardiale Ischämie	320	0 (0,0)	320	2 (0,6)
Herzinsuffizienz akut	320	0 (0,0)	320	1 (0,3)

Studie/ Datenschnitt	**Cabozantinib und Nivolumab**		**Sunitinib**	
Systemorganklasse/ Preferred Term	**N**	**Ereignisse (%)**	**N**	**Ereignisse (%)**
Myokarditis	320	1 (0,3)	320	0 (0,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	320	5 (1,6)	320	3 (0,9)
Palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom	320	2 (0,6)	320	3 (0,9)
Dermatitis	320	1 (0,3)	320	0 (0,0)
Psoriasis	320	1 (0,3)	320	0 (0,0)
Hautulkus	320	1 (0,3)	320	0 (0,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	320	1 (0,3)	320	4 (1,3)
Thrombozytopenie	320	1 (0,3)	320	2 (0,6)
Anämie	320	0 (0,0)	320	1 (0,3)
Neutropenie	320	0 (0,0)	320	1 (0,3)
Endokrine Erkrankungen	320	5 (1,6)	320	0 (0,0)
Nebenniereninsuffizienz	320	3 (0,9)	320	0 (0,0)
Schilddrüsenüberfunktion	320	1 (0,3)	320	0 (0,0)
Schilddrüsenunterfunktion	320	1 (0,3)	320	0 (0,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	320	4 (1,3)	320	0 (0,0)
Arthralgie	320	2 (0,6)	320	0 (0,0)
Muskuläre Schwäche	320	1 (0,3)	320	0 (0,0)
Osteonekrose des Kiefers	320	1 (0,3)	320	0 (0,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	320	0 (0,0)	320	3 (0,9)
Hyponatriämie	320	0 (0,0)	320	2 (0,6)
Dehydratation	320	0 (0,0)	320	1 (0,3)

Studie/ Datenschnitt	**Cabozantinib und Nivolumab**		**Sunitinib**	
Systemorganklasse/ Preferred Term	**N**	**Ereignisse (%)**	**N**	**Ereignisse (%)**
Augenerkrankungen	320	1 (0,3)	320	1 (0,3)
Augenlidödem	320	0 (0,0)	320	1 (0,3)
Uveitis	320	1 (0,3)	320	0 (0,0)
Erkrankungen des Nervensystems	320	2 (0,6)	320	0 (0,0)
Guillain-Barré-Syndrom	320	1 (0,3)	320	0 (0,0)
Ischämischer Schlaganfall	320	1 (0,3)	320	0 (0,0)
Gefässerkrankungen	320	2 (0,6)	320	0 (0,0)
Varizenblutung	320	1 (0,3)	320	0 (0,0)
Hypertonie	320	1 (0,3)	320	0 (0,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	320	1 (0,3)	320	0 (0,0)
Verletzung durch Bestrahlung	320	1 (0,3)	320	0 (0,0)
Subpopulation D1				
Untersuchungen	74	4 (5,4)	71	3 (4,2)
Alaninaminotransferase erhöht	74	3 (4,1)	71	1 (1,4)
Aspartataminotransferase erhöht	74	2 (2,7)	71	1 (1,4)
Transaminasen erhöht	74	2 (2,7)	71	1 (1,4)
Amylase erhöht	74	0 (0,0)	71	1 (1,4)
Bilirubin im Blut erhöht	74	1 (1,4)	71	0 (0,0)
Lipase erhöht	74	0 (0,0)	71	1 (1,4)
Endokrine Erkrankungen	74	3 (4,1)	71	0 (0,0)
Nebenniereninsuffizienz	74	2 (2,7)	71	0 (0,0)

Studie/ Datenschnitt	**Cabozantinib und Nivolumab**		**Sunitinib**	
Systemorganklasse/ Preferred Term	**N**	**Ereignisse (%)**	**N**	**Ereignisse (%)**
Schilddrüsenüberfunktion	74	1 (1,4)	71	0 (0,0)
Leber- und Gallenerkrankungen	74	2 (2,7)	71	1 (1,4)
Lebertoxizität	74	1 (1,4)	71	1 (1,4)
Leberversagen	74	1 (1,4)	71	0 (0,0)
Leberfunktion anomal	74	1 (1,4)	71	0 (0,0)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	74	0 (0,0)	71	3 (4,2)
Metastasen im Zentralnervensystem	74	0 (0,0)	71	2 (2,8)
Progression einer bösartigen Neubildung	74	0 (0,0)	71	1 (1,4)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	74	1 (1,4)	71	2 (2,8)
Palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom	74	1 (1,4)	71	2 (2,8)
Herzerkrankungen	74	1 (1,4)	71	1 (1,4)
Herz- und Atemstillstand	74	0 (0,0)	71	1 (1,4)
Myokarditis	74	1 (1,4)	71	0 (0,0)
Augenerkrankungen	74	1 (1,4)	71	1 (1,4)
Augenlidödem	74	0 (0,0)	71	1 (1,4)
Uveitis	74	1 (1,4)	71	0 (0,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	74	2 (2,7)	71	0 (0,0)
Dünndarmperforation	74	1 (1,4)	71	0 (0,0)
Blutung im oberen gastrointestinalen Bereich	74	1 (1,4)	71	0 (0,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	74	1 (1,4)	71	1 (1,4)
Ermüdung	74	1 (1,4)	71	0 (0,0)

Studie/ Datenschnitt	**Cabozantinib und Nivolumab**		**Sunitinib**	
Systemorganklasse/ Preferred Term	**N**	**Ereignisse (%)**	**N**	**Ereignisse (%)**
Schleimhautentzündung	74	0 (0,0)	71	1 (1,4)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	74	0 (0,0)	71	2 (2,8)
Dehydratation	74	0 (0,0)	71	1 (1,4)
Hyponatriämie	74	0 (0,0)	71	1 (1,4)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	74	2 (2,7)	71	0 (0,0)
Arthralgie	74	1 (1,4)	71	0 (0,0)
Muskuläre Schwäche	74	1 (1,4)	71	0 (0,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	74	0 (0,0)	71	1 (1,4)
Thrombozytopenie	74	0 (0,0)	71	1 (1,4)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	74	1 (1,4)	71	0 (0,0)
Pseudomonas-Infektion	74	1 (1,4)	71	0 (0,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	74	1 (1,4)	71	0 (0,0)
Proteinurie	74	1 (1,4)	71	0 (0,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	74	1 (1,4)	71	0 (0,0)
Lungenembolie	74	1 (1,4)	71	0 (0,0)
Gefässerkrankungen	74	1 (1,4)	71	0 (0,0)
Hypertonie	74	1 (1,4)	71	0 (0,0)
Subpopulation D2				
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	246	6 (2,4)	249	8 (3,2)
Proteinurie	246	4 (1,6)	249	7 (2,8)
Nephrotisches Syndrom	246	2 (0,8)	249	0 (0,0)

Studie/ Datenschnitt	**Cabozantinib und Nivolumab**		**Sunitinib**	
Systemorganklasse/ Preferred Term	**N**	**Ereignisse (%)**	**N**	**Ereignisse (%)**
Akute Nierenschädigung	246	0 (0,0)	249	1 (0,4)
Immunvermittelte Nephritis	246	1 (0,4)	249	0 (0,0)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	246	6 (2,4)	249	7 (2,8)
Progression einer bösartigen Neubildung	246	4 (1,6)	249	6 (2,4)
Progression einer Neubildung	246	2 (0,8)	249	1 (0,4)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	246	3 (1,2)	249	8 (3,2)
Pneumonitis	246	3 (1,2)	249	0 (0,0)
Respiratorische Insuffizienz	246	0 (0,0)	249	2 (0,8)
Akute respiratorische Insuffizienz	246	0 (0,0)	249	1 (0,4)
Dyspnoe	246	0 (0,0)	249	1 (0,4)
Hämoptoe	246	0 (0,0)	249	1 (0,4)
Hypoxie	246	0 (0,0)	249	1 (0,4)
Lungenembolie	246	0 (0,0)	249	1 (0,4)
Atemstörung	246	0 (0,0)	249	1 (0,4)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	246	7 (2,8)	249	3 (1,2)
Pneumonie	246	1 (0,4)	249	2 (0,8)
Infektion der unteren Atemwege	246	1 (0,4)	249	0 (0,0)
Lungenabszess	246	1 (0,4)	249	0 (0,0)
Atemwegsinfektion	246	0 (0,0)	249	1 (0,4)
Sepsis	246	1 (0,4)	249	0 (0,0)
Septischer Schock	246	1 (0,4)	249	0 (0,0)

Studie/ Datenschnitt	**Cabozantinib und Nivolumab**		**Sunitinib**	
Systemorganklasse/ Preferred Term	**N**	**Ereignisse (%)**	**N**	**Ereignisse (%)**
Tuberkulose	246	1 (0,4)	249	0 (0,0)
Harnwegsinfektion	246	1 (0,4)	249	0 (0,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	246	6 (2,4)	249	3 (1,2)
Diarrhoe	246	2 (0,8)	249	0 (0,0)
Abdominalschmerz	246	1 (0,4)	249	0 (0,0)
Rissige Lippen	246	0 (0,0)	249	1 (0,4)
Mikroskopische Kolitis	246	1 (0,4)	249	0 (0,0)
Obstipation	246	0 (0,0)	249	1 (0,4)
Enteritis	246	1 (0,4)	249	0 (0,0)
Magenblutung	246	0 (0,0)	249	1 (0,4)
Gastrointestinalblutung	246	0 (0,0)	249	1 (0,4)
Stomatitis	246	1 (0,4)	249	0 (0,0)
Leber- und Gallenerkrankungen	246	4 (1,6)	249	4 (1,6)
Autoimmune Hepatitis	246	2 (0,8)	249	0 (0,0)
Lebertoxizität	246	0 (0,0)	249	2 (0,8)
Arzneimittelbedingter Leberschaden	246	0 (0,0)	249	1 (0,4)
Leberversagen	246	0 (0,0)	249	1 (0,4)
Hepatitis	246	1 (0,4)	249	0 (0,0)
Pfortaderthrombose	246	1 (0,4)	249	0 (0,0)
Untersuchungen	246	3 (1,2)	249	5 (2,0)
Alaninaminotransferase erhöht	246	3 (1,2)	249	2 (0,8)
Aspartataminotransferase erhöht	246	3 (1,2)	249	2 (0,8)

Studie/ Datenschnitt	**Cabozantinib und Nivolumab**		**Sunitinib**	
Systemorganklasse/ Preferred Term	**N**	**Ereignisse (%)**	**N**	**Ereignisse (%)**
Bilirubin im Blut erhöht	246	0 (0,0)	249	3 (1,2)
Kreatinin im Blut erhöht	246	0 (0,0)	249	1 (0,4)
Laktatdehydrogenase im Blut erhöht	246	0 (0,0)	249	1 (0,4)
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	246	0 (0,0)	249	1 (0,4)
Thrombozytenzahl erniedrigt	246	0 (0,0)	249	1 (0,4)
Leukozytenzahl erniedrigt	246	0 (0,0)	249	1 (0,4)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	246	2 (0,8)	249	5 (2,0)
Schmerz	246	0 (0,0)	249	2 (0,8)
Asthenie	246	1 (0,4)	249	0 (0,0)
Ermüdung	246	0 (0,0)	249	1 (0,4)
Schleimhautentzündung	246	0 (0,0)	249	1 (0,4)
Nekrose	246	1 (0,4)	249	0 (0,0)
Fieber	246	0 (0,0)	249	1 (0,4)
Herzerkrankungen	246	2 (0,8)	249	4 (1,6)
Myokardinfarkt	246	1 (0,4)	249	1 (0,4)
Myokardiale Ischämie	246	0 (0,0)	249	2 (0,8)
Herzinsuffizienz akut	246	0 (0,0)	249	1 (0,4)
Herz- und Atemstillstand	246	1 (0,4)	249	0 (0,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	246	4 (1,6)	249	1 (0,4)
Palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom	246	1 (0,4)	249	1 (0,4)
Dermatitis	246	1 (0,4)	249	0 (0,0)

Studie/ Datenschnitt	**Cabozantinib und Nivolumab**		**Sunitinib**	
Systemorganklasse/ Preferred Term	**N**	**Ereignisse (%)**	**N**	**Ereignisse (%)**
Psoriasis	246	1 (0,4)	249	0 (0,0)
Hautulkus	246	1 (0,4)	249	0 (0,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	246	1 (0,4)	249	3 (1,2)
Thrombozytopenie	246	1 (0,4)	249	1 (0,4)
Anämie	246	0 (0,0)	249	1 (0,4)
Neutropenie	246	0 (0,0)	249	1 (0,4)
Endokrine Erkrankungen	246	2 (0,8)	249	0 (0,0)
Nebenniereninsuffizienz	246	1 (0,4)	249	0 (0,0)
Schilddrüsenunterfunktion	246	1 (0,4)	249	0 (0,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	246	2 (0,8)	249	0 (0,0)
Arthralgie	246	1 (0,4)	249	0 (0,0)
Osteonekrose des Kiefers	246	1 (0,4)	249	0 (0,0)
Erkrankungen des Nervensystems	246	2 (0,8)	249	0 (0,0)
Guillain-Barré-Syndrom	246	1 (0,4)	249	0 (0,0)
Ischämischer Schlaganfall	246	1 (0,4)	249	0 (0,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	246	1 (0,4)	249	0 (0,0)
Verletzung durch Bestrahlung	246	1 (0,4)	249	0 (0,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	246	0 (0,0)	249	1 (0,4)
Hyponatriämie	246	0 (0,0)	249	1 (0,4)
Gefässerkrankungen	246	1 (0,4)	249	0 (0,0)
Varizenblutung	246	1 (0,4)	249	0 (0,0)

Studie/ Datenschnitt	**Cabozantinib und Nivolumab**		**Sunitinib**	
Systemorganklasse/ Preferred Term	**N**	**Ereignisse (%)**	**N**	**Ereignisse (%)**
Abkürzungen: N: Anzahl; PT: Preferred term; SOC: Systemorganklasse.				

Tabelle 4-186: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für Verträglichkeit für den Datenschnitt vom 30.03.2020 in der Studie CheckMate 9ER (1)

Endpunkt Studie	**Alter**		**Geographische Region**	**Ethnische Zugehörigkeit**	**Ethnizität**	**Geschlecht**	**KPS**	**IMDC-Risikoprofil zu Studienbeginn**		**Zeit von der Erstdiagnose bis zur Randomisierung**	**LDH**	**Hämoglobin**
	Kategorie 1	**Kategorie 2**						**IRT**	**CRF**			
Gesamtpopulation												
Datenschnitt vom 30.03.2020												
UE ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung												
Nachverfolgungsperiode: 30 Tage												
CheckMate 9ER	0,6091	0,3836	**0,0240**	0,5269	0,2944	0,7176	0,1080	0,3506	0,4778	0,1051	0,6916	0,2304
Nachverfolgungsperiode: 100 Tage												
CheckMate 9ER	0,5370	0,3813	**0,0227**	0,4893	0,3175	0,7511	0,1051	0,3687	0,4925	0,1120	0,5951	0,1120
SUE ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung												
Nachverfolgungsperiode: 30 Tage												
CheckMate 9ER	0,7664	0,9393	0,0561	0,4071	0,2718	0,1484	**0,0289**	**0,0353**	0,0502	**0,0061**	**0,0112**	0,5119
Nachverfolgungsperiode: 100 Tage												
CheckMate 9ER	0,8148	0,9287	0,0946	0,1712	0,2441	0,1397	0,0610	**0,0259**	**0,0390**	**0,0054**	**0,0098**	0,7036

Endpunkt Studie	**Alter**		**Geographische Region**	**Ethnische Zugehörigkeit**	**Ethnizität**	**Geschlecht**	**KPS**	**IMDC-Risikoprofil zu Studienbeginn**		**Zeit von der Erstdiagnose bis zur Randomisierung**	**LDH**	**Hämoglobin**
	Kategorie 1	**Kategorie 2**						**IRT**	**CRF**			
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung												
Nachverfolgungsperiode: 30 Tage												
CheckMate 9ER	0,1077	0,2622	0,4561	0,4492	0,3038	0,0976	0,2530	0,7763	0,7922	0,6851	0,1551	0,3912
Nachverfolgungsperiode: 100 Tage												
CheckMate 9ER	0,1512	0,3103	0,4530	0,5473	0,3265	0,0905	0,3111	0,6758	0,6934	0,7390	0,1327	0,4140
UE, die zum Therapieabbruch führten ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung												
Nachverfolgungsperiode: 30 Tage												
CheckMate 9ER	0,9541	0,7319	0,5681	0,9262	0,4495	0,5185	0,8907	0,3542	0,4467	0,8543	**0,0488**	0,1706
Nachverfolgungsperiode: 100 Tage												
CheckMate 9ER	0,9843	0,6564	0,5827	0,8490	0,3290	0,4767	0,7685	0,3243	0,4098	0,9111	0,0383	0,1722
UE mit Erfassung der Progression der Grunderkrankung												
Nachverfolgungsperiode: 30 Tage												
CheckMate 9ER	0,6156	0,3856	**0,0233**	0,5310	0,2885	0,7237	0,1122	0,3580	0,4866	0,1045	0,7177	0,2243
Nachverfolgungsperiode: 100 Tage												
CheckMate 9ER	0,5432	0,3836	**0,0220**	0,4933	0,3113	0,7573	0,1092	0,3768	0,5022	0,1114	0,6204	0,2828
SUE mit Erfassung der Progression der Grunderkrankung												
Nachverfolgungsperiode: 30 Tage												
CheckMate 9ER	0,8029	0,9548	0,0514	0,2566	0,1805	0,1256	**0,0167**	**0,0425**	0,0784	**0,0042**	**0,0197**	0,7064
Nachverfolgungsperiode: 100 Tage												
CheckMate 9ER	0,6218	0,7987	0,0940	0,1173	0,1547	0,1930	**0,0374**	**0,0099**	**0,0217**	**0,0031**	**0,0204**	0,9462

Endpunkt Studie	**Alter**		**Geographische Region**	**Ethnische Zugehörigkeit**	**Ethnizität**	**Geschlecht**	**KPS**	**IMDC-Risikoprofil zu Studienbeginn**		**Zeit von der Erstdiagnose bis zur Randomisierung**	**LDH**	**Hämoglobin**
	Kategorie 1	**Kategorie 2**						**IRT**	**CRF**			
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) mit Erfassung der Progression der Grunderkrankung												
Nachverfolgungsperiode: 30 Tage												
CheckMate 9ER	0,0938	0,2293	0,4956	0,6762	0,3555	0,1024	0,3784	0,7030	0,7780	0,7604	0,1512	0,3829
Nachverfolgungsperiode: 100 Tage												
CheckMate 9ER	0,1322	0,3147	0,4162	0,7393	0,2848	0,0814	0,4304	0,5209	0,6198	0,8216	0,1895	0,4293
UE, die zum Therapieabbruch führten, mit Erfassung der Progression der Grunderkrankung												
Nachverfolgungsperiode: 30 Tage												
CheckMate 9ER	0,7467	0,6840	0,6047	0,5516	0,5582	0,5314	0,8801	0,5544	0,6499	0,9870	**0,0468**	0,4212
Nachverfolgungsperiode: 100 Tage												
CheckMate 9ER	0,7402	0,6389	0,5540	0,5305	0,5803	0,5723	0,9484	0,5927	0,6900	0,9925	**0,0349**	0,3803
Endokrine UE (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,2340	0,1359	**0,0234**	0,5799	0,0613	0,6413	0,7425	0,4593	0,4718	1,0000	0,9126	0,2951
Endokrine UE (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,2108	0,0810	**0,0175**	0,4907	**0,0425**	0,6763	0,6919	0,5377	0,5539	0,9985	0,8283	0,3242
Gastrointestinale UE (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,2515	0,4610	0,3058	**0,0262**	0,1350	0,6142	0,4462	0,4871	0,7332	0,4428	0,4817	0,7358
Gastrointestinale UE (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,2069	0,4243	0,3442	**0,0367**	0,1588	0,7744	0,5434	0,6099	0,8370	0,4895	0,7404	0,8052
Schwere Gastrointestinale UE (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,7891	0,7990	0,9328	0,9709	0,5245	0,5490	0,9360	0,9964	0,9982	0,4397	0,4413	0,8469

Endpunkt Studie	Alter		Geographische Region	Ethnische Zugehörigkeit	Ethnizität	Geschlecht	KPS	IMDC-Risikoprofil zu Studienbeginn		Zeit von der Erstdiagnose bis zur Randomisierung	LDH	Hämoglobin
	Kategorie 1	Kategorie 2						IRT	CRF			
Schwere Gastrointestinale UE (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,7013	0,8009	0,8511	0,9468	0,5583	0,7579	0,9106	0,8741	0,8839	0,4610	0,5273	0,9303
Hepatische UE (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,7422	0,9369	0,4885	0,6527	0,6328	**0,0299**	0,1177	0,2919	0,1594	**0,0105**	0,8339	0,6351
Hepatische UE (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,7244	0,9177	0,5212	0,4907	0,4586	**0,0273**	0,1581	0,3083	0,1717	**0,0136**	0,7909	0,5712
Schwere Hepatische UE (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,8059	0,9972	0,0910	0,1809	0,9121	0,5884	0,7789	0,7950	0,9258	0,8323	0,9446	0,4794
Schwere Hepatische UE (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,4923	0,8796	0,3504	0,5134	0,4169	0,7517	0,7037	0,8428	0,9060	0,9901	0,9813	0,2555
Renale UE (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,9815	0,9985	0,4427	0,7319	0,4402	0,1435	0,6886	0,3331	0,1968	0,9015	0,9307	0,6901
Renale UE (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,9064	0,9549	0,5556	0,7400	0,5370	0,1477	0,6761	0,3006	0,1678	0,8741	0,9063	0,6748
Dermale UE (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,6889	0,6288	0,1646	0,5811	0,4701	0,8946	**0,0254**	0,1741	0,1452	0,7272	0,1380	0,8321
Dermale UE (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,6771	0,6288	0,1589	0,5151	0,4658	0,9419	**0,0170**	0,2000	0,1667	0,7150	0,1173	0,8823
Schwere Dermale UE (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,0847	0,2253	0,5234	0,9873	0,1906	0,1713	0,7467	0,4462	0,2459	0,4880	0,9997	0,5025

Endpunkt Studie	**Alter**		**Geographische Region**	**Ethnische Zugehörigkeit**	**Ethnizität**	**Geschlecht**	**KPS**	**IMDC-Risikoprofil zu Studienbeginn**		**Zeit von der Erstdiagnose bis zur Randomisierung**	**LDH**	**Hämoglobin**
	Kategorie 1	**Kategorie 2**						**IRT**	**CRF**			
Schwere Dermale UE (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,0756	0,2063	0,5181	0,9890	0,1936	0,1535	0,7181	0,3930	0,2118	0,4453	0,9997	0,4935
Diarrhoe/Kolitis (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,2440	0,4541	0,2986	**0,0242**	0,1310	0,5936	0,4488	0,5004	0,7449	0,4356	0,4806	0,7454
Diarrhoe/Kolitis (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,2002	0,4164	0,3361	**0,0339**	0,1542	0,7522	0,5464	0,6242	0,8472	0,4813	0,7404	0,8151
Schwere Diarrhoe/Kolitis (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,7891	0,7990	0,9328	0,9709	0,5245	0,5490	0,9360	0,9964	0,9982	0,4397	0,4413	0,8469
Schwere Diarrhoe/Kolitis (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,7013	0,8009	0,8511	0,9468	0,5583	0,7579	0,9106	0,8741	0,8839	0,4610	0,5273	0,9303
Hepatitis (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,6901	0,9113	0,2980	0,5294	0,5687	**0,0126**	0,8425	0,2481	0,1524	**0,0050**	0,7980	0,6465
Hepatitis (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,7195	0,8359	0,3723	0,4981	0,3789	**0,0133**	0,9486	0,3371	0,2061	**0,0087**	0,7746	0,6919
Schwere Hepatitis (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,7612	0,9901	0,2699	0,4042	0,9792	0,8034	0,9943	0,8799	0,8723	0,6606	0,8342	0,3296
Schwere Hepatitis (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,5802	0,9298	0,5324	0,3403	0,4110	0,7437	0,8144	0,9861	0,9400	0,8404	0,9774	0,2952
Schilddrüsenunterfunktion (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,1814	0,0871	0,0560	0,3974	0,0842	0,7905	0,7098	0,2058	0,4098	0,6008	0,9256	0,7744

Endpunkt Studie	**Alter**		**Geographische Region**	**Ethnische Zugehörigkeit**	**Ethnizität**	**Geschlecht**	**KPS**	**IMDC-Risikoprofil zu Studienbeginn**		**Zeit von der Erstdiagnose bis zur Randomisierung**	**LDH**	**Hämoglobin**
	Kategorie 1	**Kategorie 2**						**IRT**	**CRF**			
Schilddrüsenunterfunktion (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,1497	0,0687	**0,0477**	0,3126	0,0623	0,9037	0,7064	0,2763	0,5239	0,5989	0,8614	0,8304
Schilddrüsenunterfunktion/ Thyreoiditis (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,1542	0,0773	0,0688	0,5218	0,0671	0,7444	0,7477	0,2581	0,5002	0,6771	0,9213	0,7000
Schilddrüsenunterfunktion/ Thyreoiditis (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,1273	0,0606	0,0588	0,4191	**0,0495**	0,8551	0,7445	0,3276	0,6053	0,6761	0,8598	0,7562
Nephritis und Nierenfunktionsstörung (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,8914	0,9829	0,3649	0,7949	0,4992	0,1548	0,7148	0,4101	0,2519	0,8489	0,9267	0,6163
Nephritis und Nierenfunktionsstörung (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,9951	0,9365	0,4682	0,8009	0,6160	0,1586	0,7014	0,3664	0,2135	0,8153	0,9022	0,6031
Ausschlag (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,1812	0,3294	0,4486	0,9191	0,6739	**0,0063**	0,2813	0,4248	0,6624	0,7405	0,9676	0,8541
Ausschlag (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,1502	0,2813	0,3785	0,7974	0,7177	**0,0053**	0,2508	0,5925	0,8223	0,5926	0,9279	0,7943
UE SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,5641	0,8068	0,9043	0,9268	0,4235	0,2363	0,6347	0,4684	0,7283	0,2985	0,4656	0,7858
UE SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,6904	0,9004	0,9716	0,7338	0,3743	0,3043	0,5918	0,4978	0,7279	0,3579	0,7352	0,6404
UE PT Anämie (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,8357	0,9757	0,5041	0,8322	0,5429	0,4172	0,4638	0,8253	0,9660	1,0000	0,2646	0,8878

Endpunkt Studie	**Alter**		**Geographische Region**	**Ethnische Zugehörigkeit**	**Ethnizität**	**Geschlecht**	**KPS**	**IMDC-Risikoprofil zu Studienbeginn**		**Zeit von der Erstdiagnose bis zur Randomisierung**	**LDH**	**Hämoglobin**
	Kategorie 1	**Kategorie 2**						**IRT**	**CRF**			
UE PT Anämie (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,8934	0,9514	0,7216	0,7459	0,5713	0,6490	0,3838	0,8746	0,9798	0,9897	0,5599	0,7535
UE PT Neutropenie (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,9412	0,8955	0,7745	0,6711	0,9804	0,7761	0,4884	0,7424	0,9159	0,5660	0,9621	0,7599
UE PT Neutropenie (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,9689	0,9065	0,7508	0,6792	0,9876	0,7551	0,4736	0,7170	0,8984	0,5690	0,9827	0,7194
UE PT Thrombozytopenie (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,7879	0,9438	0,8067	0,2779	0,8953	0,2135	0,5585	0,9896	0,9040	0,5976	0,9640	0,4433
UE PT Thrombozytopenie (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,8263	0,9528	0,8059	0,2793	0,9029	0,2153	0,5522	0,9859	0,8968	0,6300	0,9723	0,4344
UE SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	**0,0290**	0,0529	**0,0031**	**0,0002**	0,2603	0,5513	0,6630	0,3998	0,4617	**0,0078**	0,2425	0,6198
UE SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	**0,0326**	0,0615	**0,0042**	**0,0002**	0,2855	0,7091	0,6134	0,3898	0,4566	**0,0072**	0,1931	0,6150
UE PT Diarrhoe (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,1629	0,3613	0,2296	**0,0222**	0,0958	0,7772	0,5756	0,5178	0,7761	0,4692	0,7510	0,7705
UE PT Dyspepsie (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,6340	0,8990	0,7962	0,5788	0,5420	0,3059	0,8434	0,6801	0,6555	0,9222	0,9310	0,6042
UE PT Dyspepsie (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,6603	0,9134	0,8859	0,4577	0,4577	0,2641	0,8948	0,6203	0,5903	0,8957	0,9076	0,6545

Endpunkt Studie	**Alter**		**Geographische Region**	**Ethnische Zugehörigkeit**	**Ethnizität**	**Geschlecht**	**KPS**	**IMDC-Risikoprofil zu Studienbeginn**		**Zeit von der Erstdiagnose bis zur Randomisierung**	**LDH**	**Hämoglobin**
	Kategorie 1	**Kategorie 2**						**IRT**	**CRF**			
UE PT Gastroösophageale Refluxerkrankung (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,6191	0,6158	0,1140	0,4264	0,5116	0,7128	0,0869	0,3009	0,4308	0,9928	0,8216	0,7880
UE PT Gastroösophageale Refluxerkrankung (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,6025	0,5908	0,1131	0,4214	0,5009	0,7395	0,0869	0,3086	0,4375	0,9905	0,8462	0,7869
UE PT Übelkeit (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,8772	0,9094	0,3792	0,1845	0,3997	0,1449	0,0948	0,0636	0,0855	0,4141	0,7140	0,1057
UE PT Übelkeit (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,8086	0,9252	0,2964	0,1843	0,3829	0,1196	0,0913	0,0509	0,0710	0,3591	0,7605	0,1114
UE PT Stomatitis (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,0623	0,0595	0,1831	0,2958	0,7079	0,6714	0,4515	0,4648	0,3951	**0,0437**	0,2554	0,3234
UE PT Stomatitis (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,0574	0,0510	0,2149	0,2754	0,6314	0,5782	0,4950	0,4103	0,3363	**0,0442**	0,2267	0,2307
UE PT Erbrechen (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,2338	0,4727	0,6257	0,9686	0,6453	0,5679	0,8706	0,8320	0,7831	0,4637	0,6019	0,7708
UE PT Erbrechen (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,1778	0,3989	0,5613	0,9775	0,5602	0,5433	0,7374	0,8193	0,7744	0,3718	0,6677	0,8395
UE SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,2973	0,4586	**0,0072**	0,9285	0,6009	0,9235	**0,0324**	0,9038	0,9898	0,8344	0,2671	0,7903
UE SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,3793	0,6136	**0,0084**	0,7908	0,5241	0,9410	**0,0284**	0,9225	0,9934	0,8410	0,2799	0,9502

Endpunkt Studie	**Alter**		**Geographische Region**	**Ethnische Zugehörigkeit**	**Ethnizität**	**Geschlecht**	**KPS**	**IMDC-Risikoprofil zu Studienbeginn**		**Zeit von der Erstdiagnose bis zur Randomisierung**	**LDH**	**Hämoglobin**
	Kategorie 1	**Kategorie 2**						**IRT**	**CRF**			
UE PT Schleimhautentzündung (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,9286	0,7438	0,1894	0,2994	0,9626	0,1052	0,9355	0,9403	0,7545	0,2138	0,9916	0,2749
UE PT Schleimhautentzündung (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,8822	0,7361	0,1791	0,3088	0,9590	0,1123	0,9384	0,9099	0,7169	0,1920	0,9769	0,2880
UE SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,1117	0,2204	0,3061	0,1462	0,6589	0,8837	0,1970	0,1733	0,1386	0,9876	0,5669	0,4781
UE SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,2120	0,3309	0,3861	0,0945	0,6490	0,9225	0,2116	0,2547	0,1975	0,9298	0,7868	0,4173
UE PT Infektion der oberen Atemwege (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,7957	0,8755	0,6077	0,4878	0,8460	0,2632	0,1970	0,5356	0,8121	0,3675	0,9999	0,9542
UE PT Infektion der oberen Atemwege (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,7488	0,8747	0,6078	0,4774	0,8257	0,2778	0,1906	0,5885	0,8576	0,3850	0,9999	0,9451
UE PT Alaninaminotransferase erhöht (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,2605	0,5181	0,1970	0,2961	0,6679	0,8173	0,5285	0,2442	0,4030	0,2526	0,3254	0,7422
UE PT Alaninaminotransferase erhöht (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,2404	0,4921	0,2842	0,4720	0,7536	0,7476	0,4621	0,2646	0,4380	0,2883	0,2892	0,9064
UE PT Aspartataminotransferase erhöht (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,8268	0,8935	0,9970	0,6688	0,1126	0,1005	0,5740	0,5295	0,7409	0,1445	0,6336	0,7368
UE PT Aspartataminotransferase erhöht (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,9634	0,7711	0,8480	0,8128	0,1475	0,0969	0,6482	0,5393	0,7441	0,1481	0,4675	0,8959

Endpunkt Studie	**Alter**		**Geographische Region**	**Ethnische Zugehörigkeit**	**Ethnizität**	**Geschlecht**	**KPS**	**IMDC-Risikoprofil zu Studienbeginn**		**Zeit von der Erstdiagnose bis zur Randomisierung**	**LDH**	**Hämoglobin**
	Kategorie 1	**Kategorie 2**						**IRT**	**CRF**			
UE PT Neutrophilenzahl erniedrigt (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,1929	0,4135	0,4576	0,1324	0,4070	**0,0060**	0,5636	0,9051	0,8894	0,9634	1,0000	0,4796
UE PT Neutrophilenzahl erniedrigt (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,2009	0,4259	0,4545	0,1345	0,4028	**0,0057**	0,5645	0,9132	0,8983	0,9586	1,0000	0,4861
UE PT Thrombozytenzahl erniedrigt (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,9206	0,5649	0,6276	0,2992	0,8463	0,9084	0,6168	0,2834	0,3264	0,4482	0,9997	0,2978
UE PT Thrombozytenzahl erniedrigt (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,9719	0,5724	0,6340	0,2963	0,8438	0,8915	0,6114	0,2913	0,3358	0,4745	0,9997	0,3046
UE PT Gewicht erniedrigt (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,3797	0,4861	0,8728	0,9869	0,9513	0,2005	0,2609	0,0523	0,0574	0,6941	0,9999	**0,0081**
UE PT Gewicht erniedrigt (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,4441	0,5360	0,8272	0,9871	0,9264	0,2083	0,2410	0,0572	0,0623	0,7414	0,9999	**0,0068**
UE SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,4471	0,4881	0,5318	0,5623	**0,0089**	**0,0418**	0,5933	0,1906	0,1735	**0,0187**	0,4722	0,1522
UE SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,5262	0,4417	0,4516	0,4212	**0,0057**	0,0754	0,6097	0,2119	0,1927	0,0180	0,5683	0,1420
UE PT Hypomagnesiämie (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,6517	0,5776	0,5440	0,5129	0,1866	0,6582	0,3781	0,4860	0,4891	0,3249	1,0000	0,7003
UE PT Hypomagnesiämie (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,5933	0,5329	0,5271	0,4967	0,1915	0,6422	0,3788	0,5278	0,5268	0,3522	1,0000	0,7116

Endpunkt Studie	**Alter**		**Geographische Region**	**Ethnische Zugehörigkeit**	**Ethnizität**	**Geschlecht**	**KPS**	**IMDC-Risikoprofil zu Studienbeginn**		**Zeit von der Erstdiagnose bis zur Randomisierung**	**LDH**	**Hämoglobin**
	Kategorie 1	**Kategorie 2**						**IRT**	**CRF**			
UE PT Hypophosphatämie (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,5860	0,8534	0,0883	0,0516	0,3727	0,1425	0,3460	0,9714	0,9886	0,9524	0,9894	0,2541
UE PT Hypophosphatämie (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,5641	0,8359	0,0887	0,0520	0,3607	0,1495	0,3480	0,9629	0,9944	0,9447	0,9782	0,2560
UE PT Arthralgie (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,6517	0,5423	0,0980	0,1972	0,7538	0,0646	0,9164	0,9391	0,7819	0,6934	1,0000	0,7101
UE PT Arthralgie (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,6171	0,5473	0,0919	0,1985	0,7613	0,0624	0,9174	0,9010	0,7733	0,7195	0,9979	0,6968
UE SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,2159	0,2531	0,2480	0,1314	0,7275	0,9171	0,1410	0,5783	0,7226	0,4367	**0,0397**	0,5477
UE PT Dysphonie (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,6672	0,9059	0,6633	0,7627	0,6596	0,2746	0,4358	0,3843	0,7038	0,8766	0,9998	0,6572
UE PT Dysphonie (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,7254	0,9332	0,6879	0,6958	0,6877	0,2692	0,4161	0,4030	0,7282	0,9045	0,9998	0,6060
UE PT Epistaxis (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,1548	0,2280	0,5649	0,5987	0,5347	0,4992	0,4557	0,8287	0,8631	0,9998	0,9318	0,1987
UE PT Schmerzen im Oropharynx (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,8375	0,9658	0,9101	0,4589	0,8191	0,4403	0,0941	0,4754	0,2255	0,9673	1,0000	0,2219
UE PT Schmerzen im Oropharynx (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,8993	0,9942	0,9719	0,4862	0,7777	0,4146	0,0819	0,5357	0,2646	0,9937	1,0000	0,2729

Endpunkt Studie	**Alter**		**Geographische Region**	**Ethnische Zugehörigkeit**	**Ethnizität**	**Geschlecht**	**KPS**	**IMDC-Risikoprofil zu Studienbeginn**		**Zeit von der Erstdiagnose bis zur Randomisierung**	**LDH**	**Hämoglobin**
	Kategorie 1	**Kategorie 2**						**IRT**	**CRF**			
UE SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,4489	0,5675	0,1890	0,2166	0,2368	0,5302	**0,0079**	0,1202	0,1117	0,8218	0,3582	0,8462
UE SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,3871	0,5550	0,1737	0,2049	0,2145	0,4447	**0,0069**	0,1171	0,1102	0,8160	0,3254	0,8970
UE PT Pruritus (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,0567	0,4061	0,8240	0,2885	0,7872	0,1036	0,8574	0,3206	0,3631	0,3003	0,9999	0,5975
UE PT Pruritus (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	**0,0405**	0,3370	0,9901	0,3394	0,6618	0,1483	0,9987	0,2200	0,2530	0,2471	0,9999	0,4879
UE PT Ausschlag (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	**0,0443**	0,1245	0,5621	0,1204	0,3566	**0,0227**	0,2377	0,4677	0,5327	0,6581	0,9995	0,5057
UE PT Ausschlag (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	**0,0481**	0,1337	0,5427	0,1255	0,3747	**0,0215**	0,2277	0,4934	0,5567	0,6393	0,9995	0,5000
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,2295	0,7134	0,9697	0,9029	0,1697	0,8247	0,6425	0,7846	0,9984	0,4994	0,9999	0,2622
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,6241	0,7034	0,6463	0,3080	0,1264	0,9707	0,4189	0,7368	0,9973	0,4254	0,8377	0,1438
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	**0,0323**	0,0747	0,8412	0,5686	0,0578	**0,0266**	0,9373	0,4405	0,5058	0,7581	0,1460	0,8641
SUE SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,7619	0,8427	0,6462	0,2288	0,4934	0,7412	0,8044	0,3079	0,2824	< **0,0001**	0,7957	0,5124

Endpunkt Studie	**Alter**		**Geographische Region**	**Ethnische Zugehörigkeit**	**Ethnizität**	**Geschlecht**	**KPS**	**IMDC-Risikoprofil zu Studienbeginn**		**Zeit von der Erstdiagnose bis zur Randomisierung**	**LDH**	**Hämoglobin**
	Kategorie 1	**Kategorie 2**						**IRT**	**CRF**			
Subpopulation D1												
Datenschnitt vom 30.03.2020												
UE ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung												
Nachverfolgungsperiode: 30 Tage												
CheckMate 9ER	0,1981	0,3487	0,8612	0,8909	0,9071	0,3573	n.d.	n.d.	n.d.	0,2264	n.d.	n.d.
Nachverfolgungsperiode: 100 Tage												
CheckMate 9ER	0,1981	0,3487	0,8612	0,8909	0,9071	0,3573	n.d.	n.d.	n.d.	0,2264	n.d.	n.d.
SUE ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung												
Nachverfolgungsperiode: 30 Tage												
CheckMate 9ER	0,7814	0,7087	**0,0414**	0,9874	0,6741	0,2777	n.d.	n.d.	n.d.	0,7906	n.d.	n.d.
Nachverfolgungsperiode: 100 Tage												
CheckMate 9ER	0,7141	0,6419	**0,0235**	0,9870	0,5829	0,2527	n.d.	n.d.	n.d.	0,9445	n.d.	n.d.
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung												
Nachverfolgungsperiode: 30 Tage												
CheckMate 9ER	0,6548	0,2835	0,1460	0,3797	0,0873	0,4170	n.d.	n.d.	n.d.	0,8137	n.d.	n.d.
Nachverfolgungsperiode: 100 Tage												
CheckMate 9ER	0,6592	0,3242	0,1457	0,3782	0,0956	0,4441	n.d.	n.d.	n.d.	0,7973	n.d.	n.d.
UE, die zum Therapieabbruch führten ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung												
Nachverfolgungsperiode: 30 Tage												
CheckMate 9ER	0,4610	0,5899	0,4810	0,4787	0,4248	0,7926	n.d.	n.d.	n.d.	0,4886	n.d.	n.d.

Endpunkt Studie	**Alter**		**Geographische Region**	**Ethnische Zugehörigkeit**	**Ethnizität**	**Geschlecht**	**KPS**	**IMDC-Risikoprofil zu Studienbeginn**		**Zeit von der Erstdiagnose bis zur Randomisierung**	**LDH**	**Hämoglobin**
	Kategorie 1	**Kategorie 2**						**IRT**	**CRF**			
Nachverfolgungsperiode: 100 Tage												
CheckMate 9ER	0,4498	0,6096	0,4977	0,4776	0,3999	0,8137	n.d.	n.d.	n.d.	0,4888	n.d.	n.d.
UE mit Erfassung der Progression der Grunderkrankung												
Nachverfolgungsperiode: 30 Tage												
CheckMate 9ER	0,1981	0,3487	0,8612	0,8909	0,9071	0,3573	n.d.	n.d.	n.d.	0,2264	n.d.	n.d.
Nachverfolgungsperiode: 100 Tage												
CheckMate 9ER	0,1981	0,3487	0,8612	0,8909	0,9071	0,3573	n.d.	n.d.	n.d.	0,2264	n.d.	n.d.
SUE mit Erfassung der Progression der Grunderkrankung												
Nachverfolgungsperiode: 30 Tage												
CheckMate 9ER	0,7357	0,6184	**0,0498**	0,9870	0,4721	0,2427	n.d.	n.d.	n.d.	0,7903	n.d.	n.d.
Nachverfolgungsperiode: 100 Tage												
CheckMate 9ER	0,9038	0,5616	**0,0472**	0,9867	0,4145	0,2820	n.d.	n.d.	n.d.	0,8639	n.d.	n.d.
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) mit Erfassung der Progression der Grunderkrankung												
Nachverfolgungsperiode: 30 Tage												
CheckMate 9ER	0,6548	0,2835	0,1460	0,3797	0,0873	0,4170	n.d.	n.d.	n.d.	0,8137	n.d.	n.d.
Nachverfolgungsperiode: 100 Tage												
CheckMate 9ER	0,7204	0,4162	0,1230	0,3537	0,1160	0,4073	n.d.	n.d.	n.d.	0,9283	n.d.	n.d.
UE, die zum Therapieabbruch führten, mit Erfassung der Progression der Grunderkrankung												
Nachverfolgungsperiode: 30 Tage												
CheckMate 9ER	0,8597	0,8441	0,7476	0,2651	0,6239	0,9952	n.d.	n.d.	n.d.	0,8803	n.d.	n.d.

Endpunkt Studie	**Alter**		**Geographische Region**	**Ethnische Zugehörigkeit**	**Ethnizität**	**Geschlecht**	**KPS**	**IMDC-Risikoprofil zu Studienbeginn**		**Zeit von der Erstdiagnose bis zur Randomisierung**	**LDH**	**Hämoglobin**
	Kategorie 1	**Kategorie 2**						**IRT**	**CRF**			
Nachverfolgungsperiode: 100 Tage												
CheckMate 9ER	0,8368	0,8678	0,7722	0,2648	0,6047	0,9809	n.d.	n.d.	n.d.	0,8706	n.d.	n.d.
Endokrine UE (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,0662	0,1272	0,3284	0,8870	0,6295	0,7961	n.d.	n.d.	n.d.	0,8582	n.d.	n.d.
Endokrine UE (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,0750	0,1385	0,3026	0,8700	0,6602	0,8451	n.d.	n.d.	n.d.	0,8722	n.d.	n.d.
Gastrointestinale UE (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,4846	0,2760	0,0516	0,2515	0,3699	0,2910	n.d.	n.d.	n.d.	0,6660	n.d.	n.d.
Gastrointestinale UE (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,4250	0,3172	0,0556	0,2645	0,4545	0,3171	n.d.	n.d.	n.d.	0,9010	n.d.	n.d.
Hepatische UE (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,3722	0,6713	0,4300	0,9859	0,0834	0,0606	n.d.	n.d.	n.d.	**0,0090**	n.d.	n.d.
Hepatische UE (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,4050	0,7028	0,3988	0,9860	0,0875	0,0723	n.d.	n.d.	n.d.	**0,0089**	n.d.	n.d.
Renale UE (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,0962	0,6497	0,9424	0,9999	0,3076	0,1813	n.d.	n.d.	n.d.	0,4484	n.d.	n.d.
Renale UE (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,1133	0,7106	0,9171	0,9998	0,2891	0,1935	n.d.	n.d.	n.d.	0,4550	n.d.	n.d.
Dermale UE (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,4919	0,5990	0,6111	0,0916	0,6346	0,5248	n.d.	n.d.	n.d.	0,1850	n.d.	n.d.

Endpunkt Studie	**Alter**		**Geographische Region**	**Ethnische Zugehörigkeit**	**Ethnizität**	**Geschlecht**	**KPS**	**IMDC-Risikoprofil zu Studienbeginn**		**Zeit von der Erstdiagnose bis zur Randomisierung**	**LDH**	**Hämoglobin**
	Kategorie 1	**Kategorie 2**						**IRT**	**CRF**			
Dermale UE (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,5953	0,7159	0,5179	0,0594	0,6891	0,3635	n.d.	n.d.	n.d.	0,1756	n.d.	n.d.
Diarrhoe/Kolitis (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,4531	0,2737	**0,0456**	0,2050	0,3092	0,2534	n.d.	n.d.	n.d.	0,6493	n.d.	n.d.
Diarrhoe/Kolitis (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,3959	0,3140	**0,0491**	0,2153	0,3850	0,2790	n.d.	n.d.	n.d.	0,8840	n.d.	n.d.
Hepatitis (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,2318	0,4969	0,6110	0,9872	0,0994	**0,0432**	n.d.	n.d.	n.d.	**0,0176**	n.d.	n.d.
Hepatitis (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,2515	0,5205	0,5808	0,9873	0,1067	0,0521	n.d.	n.d.	n.d.	**0,0174**	n.d.	n.d.
Schilddrüsenunterfunktion (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,0672	0,0778	0,8336	0,5682	0,4692	0,8502	n.d.	n.d.	n.d.	0,5905	n.d.	n.d.
Schilddrüsenunterfunktion (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,0796	0,0906	0,8080	0,5680	0,4855	0,8540	n.d.	n.d.	n.d.	0,5865	n.d.	n.d.
Schilddrüsenunterfunktion/ Thyreoiditis (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,0680	0,0796	0,8397	0,5658	0,4688	0,8523	n.d.	n.d.	n.d.	0,5723	n.d.	n.d.
Schilddrüsenunterfunktion/ Thyreoiditis (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,0781	0,0896	0,8185	0,5671	0,4835	0,8505	n.d.	n.d.	n.d.	0,5657	n.d.	n.d.
Nephritis und Nierenfunktionsstörung (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,0556	0,4861	0,9253	0,9999	0,5365	0,2077	n.d.	n.d.	n.d.	0,5039	n.d.	n.d.

Endpunkt Studie	**Alter**		**Geographische Region**	**Ethnische Zugehörigkeit**	**Ethnizität**	**Geschlecht**	**KPS**	**IMDC-Risikoprofil zu Studienbeginn**		**Zeit von der Erstdiagnose bis zur Randomisierung**	**LDH**	**Hämoglobin**
	Kategorie 1	**Kategorie 2**						**IRT**	**CRF**			
Nephritis und Nierenfunktionsstörung (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,0662	0,5468	0,9513	0,9999	0,5227	0,2190	n.d.	n.d.	n.d.	0,5126	n.d.	n.d.
UE SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,9771	0,5949	0,8281	0,7448	0,7751	0,3016	n.d.	n.d.	n.d.	0,1094	n.d.	n.d.
UE SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,9114	0,5423	0,8718	0,7089	0,8387	0,3242	n.d.	n.d.	n.d.	0,1212	n.d.	n.d.
UE Thrombozytopenie (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,7433	0,9991	0,2198	0,3518	n.b.	0,1658	n.d.	n.d.	n.d.	0,2565	n.d.	n.d.
UE Thrombozytopenie (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,7892	0,9990	0,2131	0,3463	n.b.	0,1737	n.d.	n.d.	n.d.	0,2576	n.d.	n.d.
UE SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,1469	0,0527	0,1352	0,0597	0,7727	0,2906	n.d.	n.d.	n.d.	0,5922	n.d.	n.d.
UE SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,1698	0,0537	0,1716	0,0566	0,8111	0,3809	n.d.	n.d.	n.d.	0,5503	n.d.	n.d.
UE PT Diarrhoe (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,4531	0,2737	**0,0456**	0,2050	0,3092	0,2534	n.d.	n.d.	n.d.	0,6493	n.d.	n.d.
UE PT Diarrhoe (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,5388	0,3074	**0,0367**	0,1940	0,3281	0,3844	n.d.	n.d.	n.d.	0,7045	n.d.	n.d.
UE PT Stomatitis (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,9116	0,6384	0,5442	0,3330	0,4895	0,9571	n.d.	n.d.	n.d.	0,1313	n.d.	n.d.

Endpunkt Studie	**Alter**		**Geographische Region**	**Ethnische Zugehörigkeit**	**Ethnizität**	**Geschlecht**	**KPS**	**IMDC-Risikoprofil zu Studienbeginn**		**Zeit von der Erstdiagnose bis zur Randomisierung**	**LDH**	**Hämoglobin**
	Kategorie 1	**Kategorie 2**						**IRT**	**CRF**			
UE PT Stomatitis (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,7851	0,5411	0,6489	0,3598	0,5943	0,8751	n.d.	n.d.	n.d.	0,1093	n.d.	n.d.
UE SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,0966	0,2560	0,5599	**0,0217**	0,0574	**0,0299**	n.d.	n.d.	n.d.	0,0700	n.d.	n.d.
UE SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,0837	0,2262	0,5541	**0,0196**	0,0609	**0,0317**	n.d.	n.d.	n.d.	0,0637	n.d.	n.d.
UE PT Appetit vermindert (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,0779	0,0670	0,8192	0,3573	0,2255	0,9622	n.d.	n.d.	n.d.	0,8216	n.d.	n.d.
UE PT Appetit vermindert (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,0889	0,0726	0,7919	0,3447	0,2176	0,8779	n.d.	n.d.	n.d.	0,8171	n.d.	n.d.
Subpopulation D2												
Datenschnitt vom 30.03.2020												
UE ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung												
Nachverfolgungsperiode: 30 Tage												
CheckMate 9ER	0,9404	0,7336	**0,0083**	0,5749	0,1952	0,9559	0,2509	0,2647	0,2964	0,5192	0,5583	0,4171
Nachverfolgungsperiode: 100 Tage												
CheckMate 9ER	0,9284	0,7483	**0,0077**	0,5219	0,2114	0,9293	0,2459	0,2504	0,2866	0,4815	0,4726	0,4945
SUE ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung												
Nachverfolgungsperiode: 30 Tage												
CheckMate 9ER	0,9000	0,9938	0,2399	0,5967	0,3201	0,2405	0,0978	0,1014	0,4509	0,3859	**0,0389**	0,7873

Endpunkt Studie	**Alter**		**Geographische Region**	**Ethnische Zugehörigkeit**	**Ethnizität**	**Geschlecht**	**KPS**	**IMDC-Risikoprofil zu Studienbeginn**		**Zeit von der Erstdiagnose bis zur Randomisierung**	**LDH**	**Hämoglobin**
	Kategorie 1	**Kategorie 2**						**IRT**	**CRF**			
Nachverfolgungsperiode: 100 Tage												
CheckMate 9ER	0,6275	0,8482	0,4133	0,2565	0,2329	0,2241	0,1663	0,0776	0,3886	0,4067	**0,0342**	0,5524
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung												
Nachverfolgungsperiode: 30 Tage												
CheckMate 9ER	0,1118	0,3039	0,9911	0,7453	0,9028	0,1440	0,2066	0,9357	0,6484	0,0827	0,2097	0,6749
Nachverfolgungsperiode: 100 Tage												
CheckMate 9ER	0,1618	0,4213	0,9834	0,8967	0,8383	0,1234	0,2621	0,9412	0,5923	0,0848	0,1809	0,7828
UE, die zum Therapieabbruch führten ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung												
Nachverfolgungsperiode: 30 Tage												
CheckMate 9ER	0,8156	0,3630	0,6973	0,7755	0,7689	0,4168	0,2896	0,7238	0,9616	0,2197	0,1051	0,6108
Nachverfolgungsperiode: 100 Tage												
CheckMate 9ER	0,8851	0,3099	0,6922	0,8521	0,5599	0,3580	0,2132	0,9343	1,0000	0,2435	0,0850	0,6466
UE mit Erfassung der Progression der Grunderkrankung												
Nachverfolgungsperiode: 30 Tage												
CheckMate 9ER	0,9319	0,7332	**0,0080**	0,5800	0,1903	0,9484	0,2598	0,2753	0,3060	0,5248	0,5851	0,4085
Nachverfolgungsperiode: 100 Tage												
CheckMate 9ER	0,9369	0,7492	**0,0074**	0,5268	0,2063	0,9219	0,2547	0,2604	0,2960	0,4869	0,4970	0,4852
SUE mit Erfassung der Progression der Grunderkrankung												
Nachverfolgungsperiode: 30 Tage												
CheckMate 9ER	0,9811	0,9987	0,2110	0,4097	0,2210	0,2209	**0,0410**	0,1014	0,3730	0,6380	0,0604	0,6300

Endpunkt Studie	**Alter**		**Geographische Region**	**Ethnische Zugehörigkeit**	**Ethnizität**	**Geschlecht**	**KPS**	**IMDC-Risikoprofil zu Studienbeginn**		**Zeit von der Erstdiagnose bis zur Randomisierung**	**LDH**	**Hämoglobin**
	Kategorie 1	**Kategorie 2**						**IRT**	**CRF**			
Nachverfolgungsperiode: 100 Tage												
CheckMate 9ER	0,5090	0,7575	0,3131	0,1692	0,1059	0,2952	0,0956	0,0502	0,2361	0,6772	0,0691	0,3621
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) mit Erfassung der Progression der Grunderkrankung												
Nachverfolgungsperiode: 30 Tage												
CheckMate 9ER	0,0964	0,2791	0,9193	0,9419	0,9528	0,1494	0,3304	0,9530	0,8201	0,1040	0,2076	0,7087
Nachverfolgungsperiode: 100 Tage												
CheckMate 9ER	0,1253	0,3372	0,9791	0,8296	0,6889	0,1146	0,3647	0,9347	0,8149	0,1154	0,2664	0,8320
UE, die zum Therapieabbruch führten, mit Erfassung der Progression der Grunderkrankung												
Nachverfolgungsperiode: 30 Tage												
CheckMate 9ER	0,7227	0,3854	0,6256	0,9406	0,7887	0,3887	0,6607	0,5693	0,8861	0,4335	0,0826	0,8753
Nachverfolgungsperiode: 100 Tage												
CheckMate 9ER	0,7210	0,3590	0,5475	0,9241	0,7668	0,4281	0,5851	0,7155	0,9603	0,4330	0,0614	0,8026
Endokrine UE (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,8446	0,3565	**0,0424**	0,5972	0,0587	0,7466	0,5258	0,2095	0,5612	0,9753	0,9772	0,2520
Endokrine UE (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,7260	0,2088	**0,0330**	0,4895	**0,0357**	0,7550	0,4712	0,2706	0,6473	0,9820	0,9549	0,2670
Gastrointestinale UE (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,4681	0,7509	0,9779	0,0652	0,2598	0,9830	0,1579	0,6802	0,4284	0,8463	0,5176	0,7856
Gastrointestinale UE (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,3921	0,6639	0,9616	0,0882	0,2635	0,8005	0,1921	0,7703	0,4085	0,6822	0,7084	0,7723

Endpunkt Studie	**Alter**		**Geographische Region**	**Ethnische Zugehörigkeit**	**Ethnizität**	**Geschlecht**	**KPS**	**IMDC-Risikoprofil zu Studienbeginn**		**Zeit von der Erstdiagnose bis zur Randomisierung**	**LDH**	**Hämoglobin**
	Kategorie 1	**Kategorie 2**						**IRT**	**CRF**			
Schwere Gastrointestinale UE (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,9870	0,9991	0,7019	0,8104	0,6868	0,8948	0,9898	0,9836	1.0000	0,2776	0,4281	0,9772
Schwere Gastrointestinale UE (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,9487	0,9848	0,8404	0,8528	0,5507	0,8401	0,9286	0,9943	0,9995	0,2114	0,4542	0,9015
Hepatische UE (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,8150	0,9765	0,2359	0,2509	0,6831	0,1677	0,2288	0,7020	0,6355	0,1204	0,9851	0,7100
Hepatische UE (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,8727	0,9476	0,2507	0,1566	0,9838	0,1373	0,3113	0,6734	0,6172	0,1401	0,9847	0,8161
Schwere Hepatische UE (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,3574	0,7659	0,4622	0,2135	0,8029	0,6533	0,8282	0,6900	0,9671	0,3036	0,9835	0,2884
Schwere Hepatische UE (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,1974	0,5492	0,9931	0,5530	0,3391	0,8393	0,7075	0,5837	0,9250	0,5087	0,9967	0,1911
Renale UE (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,3680	0,4515	0,2525	0,8899	0,1189	0,3601	0,9417	0,4674	0,6167	0,1210	0,8747	0,5980
Renale UE (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,2865	0,3132	0,3469	0,8961	0,2053	0,3653	0,9281	0,3539	0,4973	0,1069	0,8625	0,5710
Dermale UE (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,4918	0,2966	0,1743	0,7940	0,1767	0,6220	**0,0465**	0,0593	0,1116	0,0858	0,1513	0,5902
Dermale UE (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,5570	0,3221	0,2017	0,7898	0,1874	0,7013	**0,0386**	0,0729	0,1320	0,0905	0,1402	0,5913

Endpunkt Studie	Alter		Geographische Region	Ethnische Zugehörigkeit	Ethnizität	Geschlecht	KPS	IMDC-Risikoprofil zu Studienbeginn		Zeit von der Erstdiagnose bis zur Randomisierung	LDH	Hämoglobin
	Kategorie 1	Kategorie 2						IRT	CRF			
Schwere Dermale UE (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,2391	0,3006	0,8321	0,3899	0,8318	0,4170	0,9269	0,3824	0,7188	0,0529	0,9999	0,6046
Schwere Dermale UE (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,2021	0,2740	0,8274	0,3847	0,8330	0,3970	0,9245	0,3452	0,6790	**0,0462**	0,9998	0,6112
Diarrhoe/Kolitis (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,4681	0,7509	0,9779	0,0652	0,2598	0,9830	0,1579	0,6802	0,4284	0,8463	0,5176	0,7856
Diarrhoe/Kolitis (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,3921	0,6639	0,9616	0,0882	0,2635	0,8005	0,1921	0,7703	0,4085	0,6822	0,7084	0,7723
Schwere Diarrhoe/Kolitis (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,9870	0,9991	0,7019	0,8104	0,6868	0,8948	0,9898	0,9836	1.0000	0,2776	0,4281	0,9772
Schwere Diarrhoe/Kolitis (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,9487	0,9848	0,8404	0,8528	0,5507	0,8401	0,9286	0,9943	0,9995	0,2114	0,4542	0,9015
Hepatitis (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,7238	0,9158	0,1517	0,4151	0,7526	0,1043	0,9810	0,5997	0,7052	0,0502	0,9700	0,6580
Hepatitis (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,7285	0,7975	0,2013	0,3708	0,9949	0,0928	0,8813	0,8269	0,7394	0,0725	0,9741	0,6551
Schwere Hepatitis (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,3858	0,8022	0,7411	0,3484	0,3818	0,9805	0,8785	0,8642	0,9565	0,3566	0,9925	0,2451
Schilddrüsenunterfunktion (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,6569	0,3704	0,0516	0,4290	0,1571	0,9754	0,7553	0,1753	0,4947	0,8183	0,9839	0,8153

Endpunkt Studie	**Alter**		**Geographische Region**	**Ethnische Zugehörigkeit**	**Ethnizität**	**Geschlecht**	**KPS**	**IMDC-Risikoprofil zu Studienbeginn**		**Zeit von der Erstdiagnose bis zur Randomisierung**	**LDH**	**Hämoglobin**
	Kategorie 1	**Kategorie 2**						**IRT**	**CRF**			
Schilddrüsenunterfunktion (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,5194	0,2965	**0,0433**	0,3249	0,1097	0,9155	0,7783	0,2797	0,6525	0,8148	0,9987	0,7455
Schilddrüsenunterfunktion/ Thyreoiditis (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,5924	0,3536	0,0636	0,5662	0,1260	0,9234	0,8015	0,2478	0,6167	0,9782	0,9801	0,8879
Schilddrüsenunterfunktion/ Thyreoiditis (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,4635	0,2780	0,0535	0,4400	0,0867	0,9671	0,8240	0,3769	0,7697	0,9726	0,9976	0,8150
Nephritis und Nierenfunktionsstörung (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,3530	0,4499	0,2449	0,9257	0,1122	0,3539	0,9296	0,4550	0,6045	0,1288	0,8820	0,6101
Nephritis und Nierenfunktionsstörung (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,2741	0,3117	0,3375	0,9280	0,1961	0,3595	0,9172	0,3439	0,4861	0,1129	0,8696	0,5814
Ausschlag (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,4810	0,7643	0,5587	0,7403	0,8593	**0,0311**	0,3185	0,9410	0,9966	0,1443	0,9997	0,8157
Ausschlag (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,4873	0,7783	0,5670	0,6921	0,8394	**0,0332**	0,3243	0,9584	0,9947	0,1203	0,9850	0,7664
UE SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,4652	0,5400	0,9937	0,9995	0,5470	0,4430	0,3204	0,3214	0,6635	0,5586	0,5741	0,9842
UE SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,6299	0,8743	0,8693	0,8021	0,4361	0,5339	0,2449	0,3044	0,6351	0,5720	0,8431	0,8988
UE PT Anämie (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,8378	0,9561	0,4219	0,6759	0,4116	0,8659	0,5026	0,5505	0,9642	0,8560	0,3233	0,4926

Endpunkt Studie	**Alter**		**Geographische Region**	**Ethnische Zugehörigkeit**	**Ethnizität**	**Geschlecht**	**KPS**	**IMDC-Risikoprofil zu Studienbeginn**		**Zeit von der Erstdiagnose bis zur Randomisierung**		**LDH**	**Hämoglobin**
	Kategorie 1	**Kategorie 2**						**IRT**	**CRF**				
UE PT Anämie (mit Nachbeobachtung 100 Tage)													
CheckMate 9ER	0,9652	0,9065	0,6183	0,6043	0,4071	0,8905	0,3424	0,6445	0,9923	0,9283		0,6574	0,6114
UE PT Thrombozytopenie (mit Nachbeobachtung 30 Tage)													
CheckMate 9ER	0,6266	0,8295	0,4859	0,4164	0,1851	0,6654	0,4146	0,9849	0,9998	0,7560		1,0000	0,3739
UE PT Thrombozytopenie (mit Nachbeobachtung 100 Tage)													
CheckMate 9ER	0,6620	0,8483	0,4800	0,4227	0,1896	0,6677	0,4248	0,9849	0,9998	0,7906		0,9994	0,3744
UE PT Abdominalschmerz (mit Nachbeobachtung 30 Tage)													
CheckMate 9ER	0,2632	0,8522	0,3017	0,6024	0,7410	0,2321	0,1431	0,5226	0,7219	0,2559		0,9656	**0,0445**
UE PT Abdominalschmerz (mit Nachbeobachtung 100 Tage)													
CheckMate 9ER	0,3735	0,9610	0,3280	0,8872	0,7077	0,2145	0,0983	0,7507	0,8876	0,3684		0,9202	0,1010
UE PT Dyspepsie (mit Nachbeobachtung 30 Tage)													
CheckMate 9ER	0,4682	0,7649	0,7755	0,3078	0,4882	0,5373	0,2384	0,5953	0,8444	0,7394		0,9129	0,9582
UE PT Dyspepsie (mit Nachbeobachtung 100 Tage)													
CheckMate 9ER	0,4865	0,7811	0,8768	0,2318	0,3959	0,4670	0,2543	0,5002	0,7717	0,7052		0,8851	0,8828
UE PT Gastroösophageale Refluxerkrankung (mit Nachbeobachtung 30 Tage)													
CheckMate 9ER	0,2049	0,3961	0,1773	0,7127	0,3909	0,5633	0,0970	0,7654	0,9515	0,6300		0,8809	0,8474
UE PT Gastroösophageale Refluxerkrankung (mit Nachbeobachtung 100 Tage)													
CheckMate 9ER	0,1852	0,3666	0,1761	0,7049	0,3836	0,5745	0,0968	0,8070	0,9651	0,6125		0,8994	0,8436
UE PT Stomatitis (mit Nachbeobachtung 30 Tage)													
CheckMate 9ER	**0,0313**	0,0799	0,2131	0,3838	0,4113	0,6765	0,7046	0,5271	0,6307	0,0728		0,2945	0,6395

Endpunkt Studie	**Alter**		**Geographische Region**	**Ethnische Zugehörigkeit**	**Ethnizität**	**Geschlecht**	**KPS**	**IMDC-Risikoprofil zu Studienbeginn**		**Zeit von der Erstdiagnose bis zur Randomisierung**		**LDH**	**Hämoglobin**
	Kategorie 1	**Kategorie 2**						**IRT**	**CRF**				
UE PT Stomatitis (mit Nachbeobachtung 100 Tage)													
CheckMate 9ER	**0,0365**	0,0909	0,2208	0,3333	0,4350	0,6019	0,7910	0,4501	0,5525	0,0841	0,2690	0,4983	
UE SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (mit Nachbeobachtung 30 Tage)													
CheckMate 9ER	0,1466	0,3446	**0,0047**	0,9723	0,8070	0,6715	0,1309	0,9611	0,1008	0,5887	0,7191	0,9057	
UE SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (mit Nachbeobachtung 100 Tage)													
CheckMate 9ER	0,2065	0,4160	**0,0055**	0,8218	0,7578	0,6561	0,1190	0,9476	0,0948	0,5691	0,7742	0,9247	
UE SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (mit Nachbeobachtung 100 Tage)													
CheckMate 9ER	0,6410	0,8299	0,2703	0,9487	0,8201	0,9350	0,6305	0,8798	0,9991	0,9331	0,9998	0,1414	
UE PT Alaninaminotransferase erhöht (mit Nachbeobachtung 30 Tage)													
CheckMate 9ER	0,0722	0,2751	0,3906	0,2773	0,7389	0,6335	0,4832	0,9352	0,9997	0,4340	0,8920	0,6160	
UE PT Alaninaminotransferase erhöht (mit Nachbeobachtung 100 Tage)													
CheckMate 9ER	0,0697	0,2688	0,5472	0,4559	0,8837	0,6931	0,4062	0,6875	0,9546	0,4934	0,8365	0,4844	
UE PT Aspartataminotransferase erhöht (mit Nachbeobachtung 30 Tage)													
CheckMate 9ER	0,1968	0,6215	0,8966	0,9003	0,6905	0,1791	0,7932	0,9925	0,9936	0,2222	0,7412	0,3045	
UE PT Aspartataminotransferase erhöht (mit Nachbeobachtung 100 Tage)													
CheckMate 9ER	0,3044	0,8263	0,7042	0,9186	0,7749	0,1545	0,9047	0,9185	0,9786	0,2240	0,5737	0,4408	
UE PT Thrombozytenzahl erniedrigt (mit Nachbeobachtung 30 Tage)													
CheckMate 9ER	0,9629	0,9822	0,9812	0,3556	0,6314	0,8388	0,8889	0,6468	0,9065	0,7143	0,9999	0,1886	
UE PT Thrombozytenzahl erniedrigt (mit Nachbeobachtung 100 Tage)													
CheckMate 9ER	0,9850	0,9921	0,9812	0,3563	0,6344	0,8504	0,8887	0,6358	0,8998	0,6903	0,9999	0,1900	

Endpunkt Studie	**Alter**		**Geographische Region**	**Ethnische Zugehörigkeit**	**Ethnizität**	**Geschlecht**	**KPS**	**IMDC-Risikoprofil zu Studienbeginn**		**Zeit von der Erstdiagnose bis zur Randomisierung**		**LDH**	**Hämoglobin**
	Kategorie 1	**Kategorie 2**						**IRT**	**CRF**				
UE PT Hypomagnesiämie (mit Nachbeobachtung 30 Tage)													
CheckMate 9ER	0,9056	0,9081	0,9136	0,9627	0,3907	0,7741	0,7146	0,7292	0,9596	0,4648	1,0000	0,9631
UE PT Hypomagnesiämie (mit Nachbeobachtung 100 Tage)													
CheckMate 9ER	0,9751	0,8478	0,9283	0,9387	0,4051	0,7560	0,7070	0,8346	0,9884	0,5211	1,0000	0,9683
UE PT Hypophosphatämie (mit Nachbeobachtung 30 Tage)													
CheckMate 9ER	0,5018	0,7809	0,0850	0,1129	0,6740	0,1384	0,4857	0,9106	0,9605	0,4680	0,9896	0,1291
UE PT Hypophosphatämie (mit Nachbeobachtung 100 Tage)													
CheckMate 9ER	0,4738	0,7522	0,0881	0,1131	0,6568	0,1403	0,4888	0,8570	0,9667	0,4486	0,9826	0,1304
UE PT Arthralgie (mit Nachbeobachtung 30 Tage)													
CheckMate 9ER	0,4033	0,6360	0,2475	0,7057	0,9621	0,0975	0,7244	0,6481	0,9594	0,1168	0,9925	0,2464
UE PT Arthralgie (mit Nachbeobachtung 100 Tage)													
CheckMate 9ER	0,4506	0,6726	0,2612	0,7116	0,9677	0,0962	0,7278	0,7355	0,9853	0,1050	0,9972	0,2502
UE PT Dysphonie (mit Nachbeobachtung 30 Tage)													
CheckMate 9ER	0,5617	0,8106	0,9104	0,7351	0,9869	0,1797	0,5000	0,7234	0,9622	0,7882	0,9998	0,4045
UE PT Dysphonie (mit Nachbeobachtung 100 Tage)													
CheckMate 9ER	0,6548	0,8649	0,9459	0,6551	0,9966	0,1727	0,4685	0,7303	0,9651	0,7408	0,9998	0,3628
UE PT Pruritus (mit Nachbeobachtung 30 Tage)													
CheckMate 9ER	**0,0346**	0,2287	0,9829	0,5039	0,8959	0,0885	0,8894	0,3004	0,5603	0,2456	0,9999	0,2777
UE PT Pruritus (mit Nachbeobachtung 100 Tage)													
CheckMate 9ER	**0,0247**	0,1820	0,8079	0,5773	0,7792	0,1280	0,7404	0,2191	0,4469	0,2160	0,9999	0,1912

Endpunkt Studie	**Alter**		**Geographische Region**	**Ethnische Zugehörigkeit**	**Ethnizität**	**Geschlecht**	**KPS**	**IMDC-Risikoprofil zu Studienbeginn**		**Zeit von der Erstdiagnose bis zur Randomisierung**		**LDH**	**Hämoglobin**
	Kategorie 1	**Kategorie 2**						**IRT**	**CRF**				
UE PT Ausschlag (mit Nachbeobachtung 30 Tage)													
CheckMate 9ER	0,1247	0,2736	0,6966	0,2147	0,7705	0,0876	0,2086	0,3104	0,5751	0,0953		0,9998	0,3853
UE PT Ausschlag (mit Nachbeobachtung 100 Tage)													
CheckMate 9ER	0,1410	0,3000	0,6779	0,2234	0,7926	0,0864	0,2058	0,3262	0,5934	0,0894		0,9998	0,3886
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (mit Nachbeobachtung 30 Tage)													
CheckMate 9ER	0,4913	0,9635	0,8550	0,9095	0,2165	0,8205	0,5576	0,4727	0,9995	0,3520		0,9999	0,4728
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (mit Nachbeobachtung 100 Tage)													
CheckMate 9ER	0,9364	0,8381	0,5498	0,3379	0,1684	0,9436	0,3469	0,4242	0,9959	0,2905		0,8287	0,2821
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (mit Nachbeobachtung 30 Tage)													
CheckMate 9ER	0,7210	0,2442	0,6772	0,3421	0,3874	0,7298	0,6013	0,6072	0,8801	0,1239		0,9999	0,5660
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (mit Nachbeobachtung 100 Tage)													
CheckMate 9ER	0,5612	0,1845	0,7505	0,5952	0,2477	0,8414	0,8544	0,7437	0,9503	0,1450		0,9999	0,7381
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (mit Nachbeobachtung 30 Tage)													
CheckMate 9ER	0,5696	0,4742	0,2563	0,4973	0,9441	0,1838	0,5062	0,2350	0,5948	0,3178		0,2391	0,9062
SUE SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (mit Nachbeobachtung 100 Tage)													
CheckMate 9ER	0,6343	n.b.	0,2990	0,9052	0,9490	0,2651	0,2494	0,6692	0,8948	0,7157		0,8612	0,6980

Abkürzungen: CRF: Case Report Form; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; IRT: Interactive Response Technology; KPS: Karnofsky Performance Status; LDH: L-Lactatdehydrogenase; n.b.: nicht berechenbar; n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Tabelle 4-187: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für Verträglichkeit für den Datenschnitt vom 30.03.2020 in der Studie CheckMate 9ER (2)

Endpunkt Studie	**Korrigiertes Kalzium**	**Absolute Neutrophilenzahl**	**Thrombozytenzahl**	**Alkalische Phosphatase**	**Vorausgegangene Nephrektomie**	**Vorausgegangene Strahlentherapie**	**PD-L1+ Status**			**Sarkomatoide Merkmale**	**Stadium bei Erstdiagnose**	**Knochenmetastasen**
							Grenzwert 1 %	**Grenzwert 5 %**	**Grenzwert 10 %**			
Gesamtpopulation												
Datenschnitt vom 30.03.2020												
UE ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung												
Nachverfolgungsperiode: 30 Tage												
CheckMate 9ER	0,5430	0,1458	0,0723	0,4482	0,8281	0,3508	0,7190	0,6637	0,7086	0,2281	0,2449	0,4833
Nachverfolgungsperiode: 100 Tage												
CheckMate 9ER	0,5356	0,1572	0,0711	0,5107	0,8672	0,3083	0,7149	0,6779	0,6958	0,3610	0,2590	0,4564
SUE ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung												
Nachverfolgungsperiode: 30 Tage												
CheckMate 9ER	**0,0207**	0,0964	0,9804	0,4721	0,3661	0,7862	0,6693	0,2069	0,1996	0,6432	0,4474	0,3219
Nachverfolgungsperiode: 100 Tage												
CheckMate 9ER	0,0714	0,0754	0,5851	0,7523	0,6099	0,5059	0,7766	0,1982	0,2402	0,6109	0,4373	0,2680
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung												
Nachverfolgungsperiode: 30 Tage												
CheckMate 9ER	0,6014	0,3361	0,4188	0,5998	0,5217	0,4351	0,8220	0,5584	0,3253	0,3530	0,1058	0,4761
Nachverfolgungsperiode: 100 Tage												
CheckMate 9ER	0,6477	0,3136	0,4322	0,7973	0,5456	0,4628	0,9626	0,6977	0,3539	0,4489	0,1427	0,7843
UE, die zum Therapieabbruch führten ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung												
Nachverfolgungsperiode: 30 Tage												
CheckMate 9ER	0,2736	0,6837	0,5347	0,9508	0,1943	0,6714	0,3761	0,3866	0,6846	0,7721	0,9149	0,9986

Endpunkt Studie	**Korrigiertes Kalzium**	**Absolute Neutrophilenzahl**	**Thrombozytenzahl**	**Alkalische Phosphatase**	**Vorausgegangene Nephrektomie**	**Vorausgegangene Strahlentherapie**	**PD-L1+ Status**			**Sarkomatoide Merkmale**	**Stadium bei Erstdiagnose**	**Knochenmetastasen**
							Grenzwert 1 %	**Grenzwert 5 %**	**Grenzwert 10 %**			
Nachverfolgungsperiode: 100 Tage												
CheckMate 9ER	0,3668	0,7555	0,4876	0,9872	0,2572	0,5844	0,3845	0,3870	0,6473	0,8389	0,8892	0,8237
UE mit Erfassung der Progression der Grunderkrankung												
Nachverfolgungsperiode: 30 Tage												
CheckMate 9ER	0,5574	0,1451	0,0723	0,4607	0,8341	0,3488	0,7192	0,6568	0,7071	0,2299	0,2432	0,4970
Nachverfolgungsperiode: 100 Tage												
CheckMate 9ER	0,5486	0,1565	0,0711	0,5237	0,8732	0,3066	0,7151	0,6723	0,6923	0,3629	0,2576	0,4695
SUE mit Erfassung der Progression der Grunderkrankung												
Nachverfolgungsperiode: 30 Tage												
CheckMate 9ER	**0,0431**	0,0550	0,9989	0,3509	0,1870	0,7641	0,7383	0,3452	0,3784	0,3893	0,5028	0,4979
Nachverfolgungsperiode: 100 Tage												
CheckMate 9ER	0,0973	**0,0339**	0,6544	0,7568	0,1757	0,6423	0,9366	0,3993	0,4918	0,4416	0,4736	0,3445
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) mit Erfassung der Progression der Grunderkrankung												
Nachverfolgungsperiode: 30 Tage												
CheckMate 9ER	0,5705	0,2548	0,3545	0,5530	0,2813	0,3180	0,7652	0,6051	0,3199	0,3758	0,1548	0,4238
Nachverfolgungsperiode: 100 Tage												
CheckMate 9ER	0,6382	0,1859	0,3990	0,7875	0,2513	0,4022	0,9271	0,6564	0,3062	0,5868	0,2139	0,6134
UE, die zum Therapieabbruch führten, mit Erfassung der Progression der Grunderkrankung												
Nachverfolgungsperiode: 30 Tage												
CheckMate 9ER	0,2306	0,5664	0,7147	0,9983	0,0965	0,7423	0,1994	0,1603	0,4904	0,9773	0,8909	0,9781

Endpunkt Studie	**Korrigiertes Kalzium**	**Absolute Neutrophilenzahl**	**Thrombozytenzahl**	**Alkalische Phosphatase**	**Vorausgegangene Nephrektomie**	**Vorausgegangene Strahlentherapie**	**PD-L1+ Status**			**Sarkomatoide Merkmale**	**Stadium bei Erstdiagnose**	**Knochenmetastasen**
							Grenzwert 1 %	**Grenzwert 5 %**	**Grenzwert 10 %**			
Nachverfolgungsperiode: 100 Tage												
CheckMate 9ER	0,3879	0,6117	0,6798	0,9730	0,1190	0,6803	0,2662	0,2250	0,5772	0,9922	0,8624	0,8359
Endokrine UE (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,8644	0,9193	0,3844	0,9821	0,9630	0,4413	0,1969	0,7949	0,8477	0,9343	0,9279	0,2241
Endokrine UE (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,8276	0,9180	0,4070	0,9847	0,8935	0,4122	0,2561	0,8678	0,8920	0,9762	0,9404	0,2111
Gastrointestinale UE (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,1996	0,3852	0,5699	0,4102	0,5893	0,7577	0,9918	0,9867	0,9938	0,6157	0,4132	0,6931
Gastrointestinale UE (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,1784	0,3838	0,5050	0,4254	0,6404	0,5861	0,9979	0,9726	0,9954	0,6120	0,3477	0,4985
Schwere Gastrointestinale UE (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,6759	0,9879	0,9730	0,8926	0,6418	0,8392	0,3905	0,6798	0,6102	0,9728	0,9483	0,7017
Schwere Gastrointestinale UE (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,6123	0,9870	0,9918	0,8602	0,7142	0,8898	0,6590	0,9579	0,6041	0,8028	0,7948	0,7954
Hepatische UE (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,5555	0,6687	0,9600	0,9061	0,9679	0,8505	0,5570	0,1916	0,2829	0,6184	0,2442	**0,0492**
Hepatische UE (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,6507	0,6000	0,9949	0,8008	0,9881	0,8637	0,6340	0,2744	0,4342	0,6181	0,2407	0,0702
Schwere Hepatische UE (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	**0,0382**	0,5065	0,6553	0,7008	0,8493	0,4890	0,9998	0,9999	0,9997	0,7076	0,9792	0,1031

Endpunkt Studie	**Korrigiertes Kalzium**	**Absolute Neutrophilenzahl**	**Thrombozytenzahl**	**Alkalische Phosphatase**	**Vorausgegangene Nephrektomie**	**Vorausgegangene Strahlentherapie**	**PD-L1+ Status**			**Sarkomatoide Merkmale**	**Stadium bei Erstdiagnose**	**Knochenmetastasen**
							Grenzwert 1 %	**Grenzwert 5 %**	**Grenzwert 10 %**			
Schwere Hepatische UE (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,0673	0,7293	0,5793	0,2418	0,8224	0,4785	0,2291	0,4823	0,4486	0,4929	0,9391	0,1201
Renale UE (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	**0,0280**	0,6213	0,5542	0,5441	0,7505	0,5546	0,6532	0,5737	0,6433	0,9696	0,4269	0,2391
Renale UE (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	**0,0278**	0,6185	0,5690	0,5502	0,9295	0,5371	0,6282	0,6590	0,6855	0,9392	0,4285	0,3270
Dermale UE (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,7877	0,2285	**0,0006**	0,3259	0,2441	0,8508	0,5758	0,9033	0,9460	0,5715	0,4806	0,6591
Dermale UE (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,8072	0,1842	**0,0006**	0,2346	0,3391	0,6828	0,5679	0,9129	0,9344	0,5732	0,5835	0,5831
Schwere Dermale UE (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,5610	0,5358	0,9997	0,3118	0,6267	0,9258	0,6716	0,7454	0,9988	0,1758	0,5618	0,4749
Schwere Dermale UE (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,5319	0,4992	0,9955	0,2933	0,6259	0,9892	0,6351	0,6916	0,9955	0,1502	0,5576	0,4404
Diarrhoe/Kolitis (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,2005	0,3849	0,5666	0,4134	0,5963	0,7542	0,9924	0,9864	0,9942	0,6171	0,4065	0,6890
Diarrhoe/Kolitis (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,1790	0,3832	0,5021	0,4287	0,6474	0,5821	0,9980	0,9718	0,9953	0,6144	0,3415	0,4946
Schwere Diarrhoe/Kolitis (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,6759	0,9879	0,9730	0,8926	0,6418	0,8392	0,3905	0,6798	0,6102	0,9728	0,9483	0,7017

Endpunkt Studie	**Korrigiertes Kalzium**	**Absolute Neutrophilenzahl**	**Thrombozytenzahl**	**Alkalische Phosphatase**	**Vorausgegangene Nephrektomie**	**Vorausgegangene Strahlentherapie**	**PD-L1+ Status**			**Sarkomatoide Merkmale**	**Stadium bei Erstdiagnose**	**Knochenmetastasen**
							Grenzwert 1 %	**Grenzwert 5 %**	**Grenzwert 10 %**			
Schwere Diarrhoe/Kolitis (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,6123	0,9870	0,9918	0,8602	0,7142	0,8898	0,6590	0,9579	0,6041	0,8028	0,7948	0,7954
Hepatitis (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,8588	0,7862	0,7613	0,9072	0,8707	0,6280	0,6365	0,4097	0,4800	0,9162	0,0721	0,0542
Hepatitis (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,8499	0,7042	0,8830	0,6635	0,7908	0,6594	0,7024	0,5379	0,6577	0,9065	0,0897	0,0738
Schwere Hepatitis (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,1425	0,5718	0,9605	0,8635	0,6321	0,2343	0,9999	0,9999	0,9999	0,4908	0,9538	0,2663
Schwere Hepatitis (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,2427	0,7035	0,9518	0,5059	0,4867	0,1738	0,3963	0,7348	0,7069	0,3767	0,9359	0,4472
Schilddrüsenunterfunktion (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,8306	0,8157	0,6449	0,9801	0,5847	0,6825	0,7367	0,9957	0,9966	0,9875	0,5084	0,3805
Schilddrüsenunterfunktion (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,7713	0,8480	0,5940	0,9644	0,6029	0,6278	0,6984	0,9853	0,9783	0,9829	0,6002	0,3146
Schilddrüsenunterfunktion/ Thyreoiditis (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,8588	0,7790	0,7900	0,9897	0,5377	0,7172	0,8269	0,9825	0,9983	0,9170	0,5632	0,4007
Schilddrüsenunterfunktion/ Thyreoiditis (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,7761	0,7509	0,7390	0,9776	0,5560	0,6604	0,7882	0,9993	0,9691	0,9291	0,6556	0,3329
Nephritis und Nierenfunktionsstörung (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	**0,0298**	0,6131	0,5644	0,5739	0,7114	0,5310	0,6560	0,5701	0,6337	0,9660	0,3791	0,2227

Endpunkt Studie	**Korrigiertes Kalzium**	**Absolute Neutrophilenzahl**	**Thrombozytenzahl**	**Alkalische Phosphatase**	**Vorausgegangene Nephrektomie**	**Vorausgegangene Strahlentherapie**	**PD-L1+ Status**			**Sarkomatoide Merkmale**	**Stadium bei Erstdiagnose**	**Knochenmetastasen**
							Grenzwert 1 %	**Grenzwert 5 %**	**Grenzwert 10 %**			
Nephritis und Nierenfunktionsstörung (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	**0,0295**	0,6109	0,5789	0,5787	0,8865	0,5145	0,6575	0,6519	0,6728	0,9341	0,3786	0,3054
Ausschlag (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,0961	0,9701	0,9737	0,9287	0,4669	0,1502	0,3706	0,6560	0,4357	0,7960	0,8435	0,2589
Ausschlag (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,1192	0,9800	0,9633	0,8911	0,6321	0,1331	0,3436	0,6400	0,4382	0,8687	0,8735	0,1836
UE SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,9466	0,0608	0,7761	0,5537	0,2663	0,0526	0,7796	0,2460	0,5349	0,0691	0,7604	0,7575
UE SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,9940	**0,0475**	0,7854	0,5815	0,2588	**0,0208**	0,8378	0,3242	0,5933	0,0596	0,7619	0,9800
UE PT Anämie (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,4596	0,1975	0,4143	0,6458	**0,0341**	0,0522	0,7898	0,1620	0,4960	0,1590	0,3958	0,8936
UE PT Anämie (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,5609	0,1405	0,4196	0,6284	**0,0322**	**0,0270**	0,9205	0,2786	0,6374	0,1127	0,2467	0,6404
UE PT Neutropenie (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,6778	0,3624	0,8461	0,9973	0,8464	0,3304	0,6450	0,6453	0,6343	0,6915	0,9798	0,1748
UE PT Neutropenie (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,6730	0,3475	0,8571	0,9972	0,8269	0,3139	0,6714	0,6704	0,6624	0,7316	0,9696	0,1564
UE PT Thrombozytopenie (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,1814	0,4569	0,4680	0,9799	0,2690	0,9777	0,5335	0,5164	0,5483	0,3917	0,5662	0,5707

Endpunkt Studie	**Korrigiertes Kalzium**	**Absolute Neutrophilenzahl**	**Thrombozytenzahl**	**Alkalische Phosphatase**	**Vorausgegangene Nephrektomie**	**Vorausgegangene Strahlentherapie**	**PD-L1+ Status**			**Sarkomatoide Merkmale**	**Stadium bei Erstdiagnose**	**Knochenmetastasen**
							Grenzwert 1 %	**Grenzwert 5 %**	**Grenzwert 10 %**			
UE PT Thrombozytopenie (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,1675	0,4493	0,4574	0,9742	0,2672	0,9778	0,5453	0,5295	0,5468	0,4173	0,5565	0,5949
UE SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,8718	0,2581	0,3135	0,8693	0,9036	0,2457	0,3977	0,5629	0,4812	0,3589	0,0507	0,8033
UE SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,9097	0,3538	0,3621	0,8563	0,9056	0,2149	0,5713	0,7538	0,6428	0,3892	**0,0442**	0,8960
UE PT Diarrhoe (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,1888	0,3735	0,4884	0,3808	0,6882	0,6917	0,9979	0,9677	0,9917	0,6373	0,4975	0,5620
UE PT Dyspepsie (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,9638	0,8435	0,4973	0,2643	0,2907	0,5460	0,7097	0,9998	0,9999	0,2431	0,7418	0,9912
UE PT Dyspepsie (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,9346	0,8607	0,5293	0,2854	0,3949	0,4957	0,5960	0,9998	0,9999	0,2496	0,8026	0,9205
UE PT Gastroösophageale Refluxerkrankung (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,7745	0,7621	0,6276	0,5824	0,8316	0,6645	0,9908	0,8766	0,8232	0,4616	0,5987	0,4823
UE PT Gastroösophageale Refluxerkrankung (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,7482	0,7673	0,6259	0,5901	0,8424	0,6260	0,9934	0,8820	0,8471	0,4882	0,6016	0,5154
UE PT Übelkeit (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,5836	0,9858	0,5139	0,7234	0,7995	0,7750	0,3938	0,4167	0,4108	0,2124	0,5626	0,5766
UE PT Übelkeit (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,4926	0,9910	0,4176	0,6409	0,6524	0,8077	0,3765	0,4166	0,4179	0,1923	0,5514	0,6203

Endpunkt Studie	**Korrigiertes Kalzium**	**Absolute Neutrophilenzahl**	**Thrombozytenzahl**	**Alkalische Phosphatase**	**Vorausgegangene Nephrektomie**	**Vorausgegangene Strahlentherapie**	**PD-L1+ Status**			**Sarkomatoide Merkmale**	**Stadium bei Erstdiagnose**	**Knochenmetastasen**
							Grenzwert 1 %	**Grenzwert 5 %**	**Grenzwert 10 %**			
UE PT Stomatitis (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,9006	0,2570	0,9802	0,9887	0,4544	0,8619	0,6696	0,4191	0,2778	0,9068	0,1334	0,2578
UE PT Stomatitis (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,8012	0,2433	0,9905	0,9552	0,4997	0,7967	0,6749	0,3514	0,2406	0,8585	0,1256	0,3133
UE PT Erbrechen (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,5846	0,3134	0,9209	0,9373	0,4475	0,3128	0,8829	0,9996	0,8645	0,0563	0,2281	0,8372
UE PT Erbrechen (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,6092	0,2185	0,9686	0,8782	0,4319	0,3838	0,9541	0,9996	0,8992	0,0657	0,1982	0,9263
UE SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,5878	0,2667	0,7436	0,3817	0,9894	0,2226	0,4061	0,4663	0,4469	0,2503	0,6047	0,8508
UE SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,6749	0,2330	0,7244	0,4466	0,9777	0,1189	0,3191	0,4172	0,3819	0,2663	0,5141	0,7965
UE PT Schleimhautentzündung (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,1112	0,4682	0,4470	0,9120	0,4292	0,6444	0,9766	0,8565	0,9887	0,4536	0,8979	0,9711
UE PT Schleimhautentzündung (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,1175	0,4775	0,4654	0,9004	0,4350	0,6390	0,9688	0,8464	0,9885	0,4100	0,9079	0,9974
UE SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	**0,0057**	0,1734	0,9356	0,9964	0,7211	0,0502	0,7944	0,8520	0,7709	0,0957	0,9010	0,5897
UE SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	**0,0084**	0,2038	0,9060	0,9370	0,7090	0,0903	0,8981	0,8025	0,7762	0,0574	0,9443	0,6779

Endpunkt Studie	**Korrigiertes Kalzium**	**Absolute Neutrophilenzahl**	**Thrombozytenzahl**	**Alkalische Phosphatase**	**Vorausgegangene Nephrektomie**	**Vorausgegangene Strahlentherapie**	**PD-L1+ Status**			**Sarkomatoide Merkmale**	**Stadium bei Erstdiagnose**	**Knochenmetastasen**
							Grenzwert 1 %	**Grenzwert 5 %**	**Grenzwert 10 %**			
UE PT Infektion der oberen Atemwege (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,3308	0,9833	0,8443	0,6482	0,5851	0,9840	0,8388	0,9269	0,7152	0,9865	0,9105	0,9768
UE PT Infektion der oberen Atemwege (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,3445	0,9830	0,8511	0,6152	0,6060	0,9837	0,8695	0,9555	0,7592	0,9959	0,9170	0,9488
UE PT Alaninaminotransferase erhöht (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,9583	0,2446	0,8875	0,9487	0,3943	0,1394	0,7926	0,7544	0,7274	0,6914	0,5132	0,3908
UE PT Alaninaminotransferase erhöht (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,8503	0,2727	0,8673	0,9994	0,5894	0,1722	0,7247	0,6959	0,6960	0,6110	0,6230	0,3290
UE PT Aspartataminotransferase erhöht (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,5554	0,3989	0,4952	0,8169	0,6155	0,3875	0,5819	0,3532	0,5098	0,7474	0,5139	0,1358
UE PT Aspartataminotransferase erhöht (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,6111	0,4222	0,4725	0,7813	0,5086	0,5366	0,6645	0,4423	0,6307	0,8963	0,5613	0,1734
UE PT Neutrophilenzahl erniedrigt (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,3918	0,9995	0,9998	0,5791	0,4324	0,6045	0,8822	0,9997	0,8573	0,8647	0,7764	0,2003
UE PT Neutrophilenzahl erniedrigt (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,3821	0,9995	0,9998	0,5906	0,4298	0,6256	0,8924	1,0000	0,8571	0,8817	0,7743	0,1938
UE PT Thrombozytenzahl erniedrigt (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,6426	0,9822	0,9997	0,9536	0,1488	0,7284	0,9089	0,8428	0,9772	0,9964	0,9404	0,0830
UE PT Thrombozytenzahl erniedrigt (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,6438	0,9821	0,9997	0,9437	0,1442	0,7552	0,8963	0,8594	0,9791	0,9938	0,9426	0,0785

Endpunkt Studie	**Korrigiertes Kalzium**	**Absolute Neutrophilenzahl**	**Thrombozytenzahl**	**Alkalische Phosphatase**	**Vorausgegangene Nephrektomie**	**Vorausgegangene Strahlentherapie**	**PD-L1+ Status**			**Sarkomatoide Merkmale**	**Stadium bei Erstdiagnose**	**Knochenmetastasen**
							Grenzwert 1 %	**Grenzwert 5 %**	**Grenzwert 10 %**			
UE PT Gewicht erniedrigt (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,9808	0,9867	0,9999	0,9210	0,4462	0,4408	0,7028	0,8532	0,8609	0,9361	0,9295	0,8793
UE PT Gewicht erniedrigt (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,9801	0,9862	0,9999	0,9252	0,4682	0,5778	0,6275	0,8348	0,8416	0,9284	0,9030	0,8765
UE SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,0787	**0,0165**	0,6818	0,5114	0,8257	0,7565	0,6530	0,6455	0,6641	**0,0432**	0,6531	0,9742
UE SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,0568	**0,0181**	0,7913	0,3303	0,8322	0,6676	0,6180	0,6756	0,6632	0,0726	0,5725	0,9418
UE PT Hypomagnesiämie (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,8483	0,4286	0,8324	0,1886	0,2015	0,2424	0,5358	0,9170	0,8712	0,9998	0,6186	0,6123
UE PT Hypomagnesiämie (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,8602	0,4491	0,7807	0,1852	0,1982	0,2738	0,5267	0,9048	0,8710	0,9998	0,6287	0,6469
UE PT Hypophosphatämie (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,4597	0,7782	0,9998	0,9743	0,7850	0,8559	0,6651	0,8531	0,7418	0,4013	0,7311	0,7715
UE PT Hypophosphatämie (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,4811	0,7915	0,9998	0,9711	0,7775	0,8361	0,6676	0,8557	0,7285	0,4494	0,7272	0,7425
UE PT Arthralgie (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,7302	0,9137	0,9606	0,9894	0,1494	0,9986	0,3786	0,6338	0,2595	0,1991	0,0759	0,5676
UE PT Arthralgie (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,6794	0,9221	0,9508	0,9890	0,1550	0,9850	0,3775	0,6395	0,2771	0,2214	0,0751	0,6209

Endpunkt Studie	**Korrigiertes Kalzium**	**Absolute Neutrophilenzahl**	**Thrombozytenzahl**	**Alkalische Phosphatase**	**Vorausgegangene Nephrektomie**	**Vorausgegangene Strahlentherapie**	**PD-L1+ Status**			**Sarkomatoide Merkmale**	**Stadium bei Erstdiagnose**	**Knochenmetastasen**
							Grenzwert 1 %	**Grenzwert 5 %**	**Grenzwert 10 %**			
UE SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,6682	0,2222	0,7440	0,8967	0,4108	0,8336	0,6319	**0,0441**	**0,0377**	**0,0010**	0,9050	0,5835
UE PT Dysphonie (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,6736	0,9833	0,9998	0,9998	0,7028	0,5759	0,9993	0,9677	0,9997	0,1887	0,9306	0,5871
UE PT Dysphonie (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,6917	0,9831	0,9998	0,9998	0,7659	0,5710	0,9905	0,9720	0,9997	0,1818	0,9376	0,5707
UE PT Epistaxis (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,1644	0,3370	0,9823	0,8502	0,3293	0,7396	0,8580	0,8893	0,9715	0,8805	0,9464	0,7554
UE PT Schmerzen im Oropharynx (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,9060	0,9859	0,9992	0,9635	0,7120	0,6707	0,4524	0,6782	0,8011	0,5948	0,4502	0,0839
UE PT Schmerzen im Oropharynx (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,8836	0,9857	0,9983	0,9510	0,6790	0,6882	0,3909	0,6094	0,7797	0,5986	0,4998	0,0791
UE SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,7186	0,1516	**0,0009**	0,1637	0,7192	0,7958	0,5177	0,5514	0,4213	0,3809	0,5686	0,5610
UE SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,7783	0,1221	**0,0008**	0,1358	0,8044	0,6484	0,4894	0,5286	0,4161	0,4024	0,5873	0,5545
UE PT Pruritus (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,8501	0,9816	0,9378	0,4103	0,3496	0,4819	0,9848	0,8587	0,9852	0,1180	0,8172	0,5979
UE PT Pruritus (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,9947	0,9810	0,9185	0,5102	0,5948	0,4291	0,8404	0,5271	0,9748	**0,0494**	0,6683	0,8371

Endpunkt Studie	**Korrigiertes Kalzium**	**Absolute Neutrophilenzahl**	**Thrombozytenzahl**	**Alkalische Phosphatase**	**Vorausgegangene Nephrektomie**	**Vorausgegangene Strahlentherapie**	**PD-L1+ Status**			**Sarkomatoide Merkmale**	**Stadium bei Erstdiagnose**	**Knochenmetastasen**
							Grenzwert 1 %	**Grenzwert 5 %**	**Grenzwert 10 %**			
UE PT Ausschlag (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,0720	0,9778	0,8985	0,6324	0,4662	0,1770	0,2783	0,7569	0,9983	0,4715	0,6388	0,4040
UE PT Ausschlag (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,0825	0,9774	0,8908	0,6158	0,4612	0,1664	0,2768	0,7453	0,9989	0,5114	0,6371	0,3715
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,9438	0,2591	0,7214	0,3115	**0,0005**	0,5095	0,6609	0,6632	0,6541	0,8665	0,2357	0,6626
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,9997	0,3030	0,9150	0,5043	**0,0005**	0,9476	0,7296	0,6789	0,6642	0,9996	0,1595	0,4694
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,9796	0,0059	0,8837	0,5465	0,7025	0,9648	0,5233	0,6791	0,6916	0,6719	0,9434	0,1738
SUE SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,9772	0,3586	0,8045	0,8103	0,6394	0,5030	0,4885	0,1834	0,5073	0,6376	0,8561	0,3954
Subpopulation D1												
Datenschnitt vom 30.03.2020												
UE ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung												
Nachverfolgungsperiode: 30 Tage												
CheckMate 9ER	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,3869	0,9639	0,0723	n.d.	n.d.	n.d.	0,4319	n.d.
Nachverfolgungsperiode: 100 Tage												
CheckMate 9ER	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,3869	0,9639	0,0723	n.d.	n.d.	n.d.	0,4319	n.d.

Endpunkt Studie	**Korrigiertes Kalzium**	**Absolute Neutrophilenzahl**	**Thrombozytenzahl**	**Alkalische Phosphatase**	**Vorausgegangene Nephrektomie**	**Vorausgegangene Strahlentherapie**	**PD-L1+ Status**			**Sarkomatoide Merkmale**	**Stadium bei Erstdiagnose**	**Knochenmetastasen**
							Grenzwert 1 %	**Grenzwert 5 %**	**Grenzwert 10 %**			
SUE ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung												
Nachverfolgungsperiode: 30 Tage												
CheckMate 9ER	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,9970	0,5469	0,9750	n.d.	n.d.	n.d.	0,9955	n.d.
Nachverfolgungsperiode: 100 Tage												
CheckMate 9ER	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,9716	0,5485	0,7770	n.d.	n.d.	n.d.	0,9870	n.d.
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung												
Nachverfolgungsperiode: 30 Tage												
CheckMate 9ER	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,8683	0,3863	0,9986	n.d.	n.d.	n.d.	0,0739	n.d.
Nachverfolgungsperiode: 100 Tage												
CheckMate 9ER	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,8705	0,3671	0,9998	n.d.	n.d.	n.d.	0,0802	n.d.
UE, die zum Therapieabbruch führten ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung												
Nachverfolgungsperiode: 30 Tage												
CheckMate 9ER	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,9998	0,6801	1,0000	n.d.	n.d.	n.d.	0,9763	n.d.
Nachverfolgungsperiode: 100 Tage												
CheckMate 9ER	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,9998	0,6591	1,0000	n.d.	n.d.	n.d.	0,9687	n.d.
UE mit Erfassung der Progression der Grunderkrankung												
Nachverfolgungsperiode: 30 Tage												
CheckMate 9ER	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,3869	0,9639	0,0723	n.d.	n.d.	n.d.	0,4319	n.d.
Nachverfolgungsperiode: 100 Tage												
CheckMate 9ER	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,3869	0,9639	0,0723	n.d.	n.d.	n.d.	0,4319	n.d.

Endpunkt Studie	**Korrigiertes Kalzium**	**Absolute Neutrophilenzahl**	**Thrombozytenzahl**	**Alkalische Phosphatase**	**Vorausgegangene Nephrektomie**	**Vorausgegangene Strahlentherapie**	**PD-L1+ Status**			**Sarkomatoide Merkmale**	**Stadium bei Erstdiagnose**	**Knochenmetastasen**
							Grenzwert 1 %	**Grenzwert 5 %**	**Grenzwert 10 %**			
SUE mit Erfassung der Progression der Grunderkrankung												
Nachverfolgungsperiode: 30 Tage												
CheckMate 9ER	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,8679	0,4574	0,5867	n.d.	n.d.	n.d.	0,8938	n.d.
Nachverfolgungsperiode: 100 Tage												
CheckMate 9ER	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,9402	0,5192	0,6454	n.d.	n.d.	n.d.	0,7212	n.d.
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) mit Erfassung der Progression der Grunderkrankung												
Nachverfolgungsperiode: 30 Tage												
CheckMate 9ER	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,8683	0,3863	0,9986	n.d.	n.d.	n.d.	0,0739	n.d.
Nachverfolgungsperiode: 100 Tage												
CheckMate 9ER	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,8367	0,3498	0,9816	n.d.	n.d.	n.d.	0,0885	n.d.
UE, die zum Therapieabbruch führten, mit Erfassung der Progression der Grunderkrankung												
Nachverfolgungsperiode: 30 Tage												
CheckMate 9ER	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,9903	0,8719	0,5340	n.d.	n.d.	n.d.	0,8536	n.d.
Nachverfolgungsperiode: 100 Tage												
CheckMate 9ER	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,9904	0,8563	0,5056	n.d.	n.d.	n.d.	0,8317	n.d.
Endokrine UE (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	**0,0230**	0,6767	**0,0111**	n.d.	n.d.	n.d.	0,5019	n.d.
Endokrine UE (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	**0,0228**	0,6570	**0,0098**	n.d.	n.d.	n.d.	0,5421	n.d.
Gastrointestinale UE (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,4255	0,1871	0,3262	n.d.	n.d.	n.d.	0,1957	n.d.

Endpunkt Studie	**Korrigiertes Kalzium**	**Absolute Neutrophilenzahl**	**Thrombozytenzahl**	**Alkalische Phosphatase**	**Vorausgegangene Nephrektomie**	**Vorausgegangene Strahlentherapie**	**PD-L1+ Status**			**Sarkomatoide Merkmale**	**Stadium bei Erstdiagnose**	**Knochenmetastasen**
							Grenzwert 1 %	**Grenzwert 5 %**	**Grenzwert 10 %**			
Gastrointestinale UE (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,4436	0,1874	0,1702	n.d.	n.d.	n.d.	0,1683	n.d.
Hepatische UE (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,1976	0,1246	0,6896	n.d.	n.d.	n.d.	0,3332	n.d.
Hepatische UE (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,1895	0,1136	0,6912	n.d.	n.d.	n.d.	0,3555	n.d.
Renale UE (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,5847	0,9892	0,9131	n.d.	n.d.	n.d.	0,9989	n.d.
Renale UE (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,6037	0,9890	0,9113	n.d.	n.d.	n.d.	0,9415	n.d.
Dermale UE (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,5911	**0,0271**	0,9982	n.d.	n.d.	n.d.	0,4605	n.d.
Dermale UE (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,7537	**0,0227**	0,9997	n.d.	n.d.	n.d.	0,3070	n.d.
Diarrhoe/Kolitis (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,4079	0,1906	0,3285	n.d.	n.d.	n.d.	0,2026	n.d.
Diarrhoe/Kolitis (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,4265	0,1904	0,1714	n.d.	n.d.	n.d.	0,1737	n.d.
Hepatitis (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,2095	0,3921	0,4414	n.d.	n.d.	n.d.	0,5736	n.d.

Endpunkt Studie	**Korrigiertes Kalzium**	**Absolute Neutrophilenzahl**	**Thrombozytenzahl**	**Alkalische Phosphatase**	**Vorausgegangene Nephrektomie**	**Vorausgegangene Strahlentherapie**	**PD-L1+ Status**			**Sarkomatoide Merkmale**	**Stadium bei Erstdiagnose**	**Knochenmetastasen**
							Grenzwert 1 %	**Grenzwert 5 %**	**Grenzwert 10 %**			
Hepatitis (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,2046	0,3678	0,4439	n.d.	n.d.	n.d.	0,6016	n.d.
Schilddrüsenunterfunktion (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,0696	0,9680	0,1110	n.d.	n.d.	n.d.	0,2304	n.d.
Schilddrüsenunterfunktion (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,0698	0,9197	0,0993	n.d.	n.d.	n.d.	0,2694	n.d.
Schilddrüsenunterfunktion/ Thyreoiditis (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,0712	0,9724	0,1111	n.d.	n.d.	n.d.	0,2249	n.d.
Schilddrüsenunterfunktion/ Thyreoiditis (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,0709	0,9232	0,1000	n.d.	n.d.	n.d.	0,2604	n.d.
Nephritis und Nierenfunktionsstörung (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,4994	0,9893	0,9999	n.d.	n.d.	n.d.	0,8939	n.d.
Nephritis und Nierenfunktionsstörung (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,5163	0,9891	0,9998	n.d.	n.d.	n.d.	0,9526	n.d.
UE SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,1825	0,4989	0,9997	n.d.	n.d.	n.d.	0,6293	n.d.
UE SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,2132	0,4660	0,9998	n.d.	n.d.	n.d.	0,6368	n.d.
UE PT Thrombozytopenie (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,5718	0,9912	0,9999	n.d.	n.d.	n.d.	0,4569	n.d.

Endpunkt Studie	**Korrigiertes Kalzium**	**Absolute Neutrophilenzahl**	**Thrombozytenzahl**	**Alkalische Phosphatase**	**Vorausgegangene Nephrektomie**	**Vorausgegangene Strahlentherapie**	**PD-L1+ Status**			**Sarkomatoide Merkmale**	**Stadium bei Erstdiagnose**	**Knochenmetastasen**
							Grenzwert 1 %	**Grenzwert 5 %**	**Grenzwert 10 %**			
UE PT Thrombozytopenie (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,6053	0,9911	0,9999	n.d.	n.d.	n.d.	0,4796	n.d.
UE SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,4081	0,8975	0,9915	n.d.	n.d.	n.d.	0,5519	n.d.
UE SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,4417	0,9434	0,9776	n.d.	n.d.	n.d.	0,6093	n.d.
UE PT Diarrhoe (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,4079	0,1906	0,3285	n.d.	n.d.	n.d.	0,2026	n.d.
UE PT Diarrhoe (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,4670	0,1768	0,3138	n.d.	n.d.	n.d.	0,1491	n.d.
UE PT Stomatitis (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,5147	0,2208	0,6280	n.d.	n.d.	n.d.	0,1069	n.d.
UE PT Stomatitis (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,5461	0,2381	0,6029	n.d.	n.d.	n.d.	0,0964	n.d.
UE SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,8373	0,7915	0,9408	n.d.	n.d.	n.d.	0,1893	n.d.
UE SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,8433	0,7951	0,9581	n.d.	n.d.	n.d.	0,1692	n.d.
UE PT Appetit vermindert (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,2974	0,9852	0,8380	n.d.	n.d.	n.d.	0,5012	n.d.

Endpunkt Studie	**Korrigiertes Kalzium**	**Absolute Neutrophilenzahl**	**Thrombozytenzahl**	**Alkalische Phosphatase**	**Vorausgegangene Nephrektomie**	**Vorausgegangene Strahlentherapie**	**PD-L1+ Status**			**Sarkomatoide Merkmale**	**Stadium bei Erstdiagnose**	**Knochenmetastasen**
							Grenzwert 1 %	**Grenzwert 5 %**	**Grenzwert 10 %**			
UE PT Appetit vermindert (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,3006	0,9850	0,8339	n.d.	n.d.	n.d.	0,5419	n.d.
Subpopulation D2												
Datenschnitt vom 30.03.2020												
UE ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung												
Nachverfolgungsperiode: 30 Tage												
CheckMate 9ER	0,3029	0,1394	0,0917	0,4742	0,6456	0,3125	0,7630	0,8547	0,7954	0,2683	0,4249	0,3472
Nachverfolgungsperiode: 100 Tage												
CheckMate 9ER	0,3034	0,1557	0,0895	0,5664	0,6744	0,2774	0,7566	0,8595	0,7412	0,4965	0,4128	0,3502
SUE ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung												
Nachverfolgungsperiode: 30 Tage												
CheckMate 9ER	**0,0306**	0,0891	0,9159	0,7383	0,4884	0,8881	0,7864	0,3369	0,2212	0,8496	0,7188	0,4131
Nachverfolgungsperiode: 100 Tage												
CheckMate 9ER	0,0952	0,0681	0,9009	0,9541	0,7700	0,5542	0,5543	0,2480	0,1627	0,8203	0,7540	0,4089
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung												
Nachverfolgungsperiode: 30 Tage												
CheckMate 9ER	0,6893	0,1570	0,3361	0,6072	0,5621	0,5889	0,9790	0,7339	0,3741	0,2374	0,0878	0,3190
Nachverfolgungsperiode: 100 Tage												
CheckMate 9ER	0,7669	0,1526	0,3397	0,7863	0,5959	0,6263	0,7055	0,5776	0,2609	0,3529	0,1060	0,5707

Endpunkt Studie	**Korrigiertes Kalzium**	**Absolute Neutrophilenzahl**	**Thrombozytenzahl**	**Alkalische Phosphatase**	**Vorausgegangene Nephrektomie**	**Vorausgegangene Strahlentherapie**	**PD-L1+ Status**			**Sarkomatoide Merkmale**	**Stadium bei Erstdiagnose**	**Knochenmetastasen**
							Grenzwert 1 %	**Grenzwert 5 %**	**Grenzwert 10 %**			
UE, die zum Therapieabbruch führten ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung												
Nachverfolgungsperiode: 30 Tage												
CheckMate 9ER	0,4223	0,6239	0,4213	0,9544	0,3523	0,4544	0,5037	0,5951	0,9177	0,7622	0,8986	0,7168
Nachverfolgungsperiode: 100 Tage												
CheckMate 9ER	0,5350	0,7748	0,3641	0,9844	0,4625	0,3726	0,5404	0,6192	0,9076	0,8332	0,8574	0,5689
UE mit Erfassung der Progression der Grunderkrankung												
Nachverfolgungsperiode: 30 Tage												
CheckMate 9ER	0,3144	0,1386	0,0917	0,4873	0,6526	0,3103	0,7546	0,8488	0,7839	0,2720	0,4254	0,3584
Nachverfolgungsperiode: 100 Tage												
CheckMate 9ER	0,3139	0,1548	0,0895	0,5800	0,6814	0,2754	0,7482	0,8546	0,7272	0,5011	0,4139	0,3613
SUE mit Erfassung der Progression der Grunderkrankung												
Nachverfolgungsperiode: 30 Tage												
CheckMate 9ER	0,0519	**0,0426**	0,8562	0,6158	0,2201	0,9021	0,9728	0,7652	0,5708	0,6825	0,9208	0,6397
Nachverfolgungsperiode: 100 Tage												
CheckMate 9ER	0,1229	**0,0284**	0,9584	0,9367	0,2414	0,7052	0,5778	0,5343	0,4673	0,6470	0,9356	0,5894
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) mit Erfassung der Progression der Grunderkrankung												
Nachverfolgungsperiode: 30 Tage												
CheckMate 9ER	0,6946	0,1066	0,2590	0,5340	0,2898	0,4468	0,9197	0,8255	0,3894	0,2433	0,1181	0,2541
Nachverfolgungsperiode: 100 Tage												
CheckMate 9ER	0,7758	0,0793	0,2841	0,7337	0,2823	0,5843	0,7202	0,5948	0,2521	0,4068	0,1384	0,3620

Endpunkt Studie	**Korrigiertes Kalzium**	**Absolute Neutrophilenzahl**	**Thrombozytenzahl**	**Alkalische Phosphatase**	**Vorausgegangene Nephrektomie**	**Vorausgegangene Strahlentherapie**	**PD-L1+ Status**			**Sarkomatoide Merkmale**	**Stadium bei Erstdiagnose**	**Knochenmetastasen**
							Grenzwert 1 %	**Grenzwert 5 %**	**Grenzwert 10 %**			
UE, die zum Therapieabbruch führten, mit Erfassung der Progression der Grunderkrankung												
Nachverfolgungsperiode: 30 Tage												
CheckMate 9ER	0,2526	0,4308	0,6450	0,9986	0,1985	0,6188	0,4372	0,4892	0,8381	0,7807	0,9579	0,7161
Nachverfolgungsperiode: 100 Tage												
CheckMate 9ER	0,4304	0,5337	0,6020	0,9892	0,2373	0,5545	0,5626	0,6279	0,9154	0,8514	0,8870	0,5998
Endokrine UE (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,8998	0,9034	0,3465	0,9424	0,3128	0,5282	0,8106	0,8852	0,8533	0,8024	0,9819	0,0966
Endokrine UE (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,9128	0,9453	0,3710	0,9482	0,2575	0,5085	0,8493	0,8922	0,8697	0,8132	0,9880	0,1031
Gastrointestinale UE (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,2818	0,4782	0,4913	0,3603	0,4838	0,2536	0,6213	0,7163	0,8063	0,1532	0,0845	0,7021
Gastrointestinale UE (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,2448	0,4441	0,4385	0,3635	0,5306	0,1743	0,5424	0,6474	0,8365	0,1815	0,0716	0,5684
Schwere Gastrointestinale UE (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,9973	0,9893	0,9710	0,8171	0,7269	0,5877	0,4960	0,8323	0,7494	0,8907	0,7667	0,6062
Schwere Gastrointestinale UE (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,9077	0,9885	0,9765	0,8248	0,6694	0,5848	0,5179	0,8607	0,7844	0,8796	0,6577	0,6325
Hepatische UE (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,1650	0,6152	0,9924	0,7677	0,3356	0,6438	0,3681	0,3369	0,3170	0,9418	0,5550	**0,0361**
Hepatische UE (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,2344	0,5273	0,9548	0,6334	0,3717	0,6458	0,4567	0,4643	0,4827	0,9400	0,5395	0,0555

Endpunkt Studie	**Korrigiertes Kalzium**	**Absolute Neutrophilenzahl**	**Thrombozytenzahl**	**Alkalische Phosphatase**	**Vorausgegangene Nephrektomie**	**Vorausgegangene Strahlentherapie**	**PD-L1+ Status**			**Sarkomatoide Merkmale**	**Stadium bei Erstdiagnose**	**Knochenmetastasen**
							Grenzwert 1 %	**Grenzwert 5 %**	**Grenzwert 10 %**			
Schwere Hepatische UE (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,0511	0,7768	0,5235	0,3256	0,7728	0,6239	0,9998	0,9999	0,9999	0,8970	0,9146	0,1133
Schwere Hepatische UE (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,1007	0,9107	0,5338	0,0860	0,8937	0,6350	0,2000	0,4634	0,4064	0,6546	0,9999	0,1161
Renale UE (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	**0,0496**	0,6291	0,6487	0,4969	0,8602	0,9991	0,5384	0,4894	0,4894	0,9219	0,2136	0,1052
Renale UE (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	**0,0495**	0,6183	0,6503	0,4950	0,9186	0,9823	0,5077	0,5535	0,5615	0,8852	0,2051	0,1673
Dermale UE (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,5614	0,1073	**0,0011**	0,1518	0,3004	0,2706	0,5795	0,9410	0,9677	0,7872	0,2255	0,3756
Dermale UE (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,5599	0,0848	**0,0011**	0,0970	0,3585	0,1849	0,5651	0,9546	0,9879	0,8080	0,2579	0,3552
Schwere Dermale UE (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,8377	0,9737	0,9796	0,3567	0,4074	0,9588	0,9922	0,9602	0,8966	0,4064	0,8087	0,5591
Schwere Dermale UE (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,8075	0,9669	0,9908	0,3352	0,4018	0,9760	0,9816	0,9322	0,9143	0,3659	0,8027	0,5359
Diarrhoe/Kolitis (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,2818	0,4782	0,4913	0,3603	0,4838	0,2536	0,6213	0,7163	0,8063	0,1532	0,0845	0,7021
Diarrhoe/Kolitis (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,2448	0,4441	0,4385	0,3635	0,5306	0,1743	0,5424	0,6474	0,8365	0,1815	0,0716	0,5684

Endpunkt Studie	**Korrigiertes Kalzium**	**Absolute Neutrophilenzahl**	**Thrombozytenzahl**	**Alkalische Phosphatase**	**Vorausgegangene Nephrektomie**	**Vorausgegangene Strahlentherapie**	**PD-L1+ Status**			**Sarkomatoide Merkmale**	**Stadium bei Erstdiagnose**	**Knochenmetastasen**
							Grenzwert 1 %	**Grenzwert 5 %**	**Grenzwert 10 %**			
Schwere Diarrhoe/Kolitis (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,9973	0,9893	0,9710	0,8171	0,7269	0,5877	0,4960	0,8323	0,7494	0,8907	0,7667	0,6062
Schwere Diarrhoe/Kolitis (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,9077	0,9885	0,9765	0,8248	0,6694	0,5848	0,5179	0,8607	0,7844	0,8796	0,6577	0,6325
Hepatitis (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,4822	0,6610	0,9246	0,7474	0,2604	0,7872	0,3658	0,5022	0,5246	0,9773	0,1232	0,1025
Hepatitis (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,5128	0,5592	0,9853	0,4575	0,2280	0,8335	0,4532	0,6489	0,7089	0,9811	0,1466	0,1319
Schwere Hepatitis (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,7177	0,7850	0,9408	0,2457	0,5942	0,2634	0,3573	0,7243	0,6725	0,4841	0,9888	0,5223
Schilddrüsenunterfunktion (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,4909	0,5948	0,4732	0,9616	0,1097	0,7304	0,9387	0,9358	0,9299	0,9233	0,9015	0,2099
Schilddrüsenunterfunktion (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,5885	0,6613	0,4264	0,9329	0,1116	0,6906	0,9208	0,9167	0,8584	0,8637	0,9515	0,1871
Schilddrüsenunterfunktion/ Thyreoiditis (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,6207	0,9591	0,6114	0,9775	0,0944	0,7653	0,9162	0,8978	0,9162	0,9038	0,9460	0,2329
Schilddrüsenunterfunktion/ Thyreoiditis (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,7151	0,9644	0,5600	0,9540	0,0963	0,7244	0,9105	0,9100	0,8356	0,8600	0,9814	0,2080
Nephritis und Nierenfunktionsstörung (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	**0,0485**	0,6383	0,6423	0,4885	0,8719	0,9937	0,5349	0,4815	0,5327	0,9261	0,2213	0,1077

Endpunkt Studie	**Korrigiertes Kalzium**	**Absolute Neutrophilenzahl**	**Thrombozytenzahl**	**Alkalische Phosphatase**	**Vorausgegangene Nephrektomie**	**Vorausgegangene Strahlentherapie**	**PD-L1+ Status**			**Sarkomatoide Merkmale**	**Stadium bei Erstdiagnose**	**Knochenmetastasen**
							Grenzwert 1 %	**Grenzwert 5 %**	**Grenzwert 10 %**			
Nephritis und Nierenfunktionsstörung (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	**0,0482**	0,6270	0,6427	0,4866	0,9098	0,9876	0,5066	0,5473	0,5574	0,8891	0,2108	0,1700
Ausschlag (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,3289	0,9818	0,9173	0,6362	0,3097	0,2060	0,3222	0,6079	0,6860	0,7497	0,7662	0,1832
Ausschlag (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,3383	0,9814	0,9165	0,6240	0,3278	0,1946	0,3255	0,6030	0,6709	0,8000	0,7221	0,1376
UE SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,8093	0,0909	0,7960	0,6093	**0,0432**	0,0587	0,9593	0,2622	0,5504	0,2343	0,5359	0,7687
UE SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,9291	0,0703	0,8136	0,6552	0,0487	**0,0217**	0,9866	0,3385	0,6012	0,1925	0,5782	0,9833
UE PT Anämie (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,3670	0,1483	0,3768	0,8898	**0,0218**	0,0900	0,9156	0,2693	0,6190	0,3939	0,1888	0,7025
UE PT Anämie (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,4870	0,0965	0,3743	0,8830	**0,0234**	**0,0483**	0,9512	0,4245	0,7546	0,2505	0,1805	0,4743
UE PT Thrombozytopenie (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,8105	0,4615	0,4489	0,9076	0,3496	0,9824	0,7604	0,6357	0,7086	0,5441	0,6260	0,4958
UE PT Thrombozytopenie (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,8132	0,4558	0,4479	0,8996	0,3443	0,9824	0,7656	0,6425	0,7006	0,5731	0,6143	0,5044
UE PT Abdominalschmerz (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,1449	0,7290	0,2851	0,9154	0,1291	0,9811	0,9535	0,5801	0,8951	0,4579	0,5929	0,2835

Endpunkt Studie	**Korrigiertes Kalzium**	**Absolute Neutrophilenzahl**	**Thrombozytenzahl**	**Alkalische Phosphatase**	**Vorausgegangene Nephrektomie**	**Vorausgegangene Strahlentherapie**	**PD-L1+ Status**			**Sarkomatoide Merkmale**	**Stadium bei Erstdiagnose**	**Knochenmetastasen**
							Grenzwert 1 %	**Grenzwert 5 %**	**Grenzwert 10 %**			
UE PT Abdominalschmerz (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,2418	0,6206	0,2139	0,8168	0,1022	0,2558	0,9998	0,7223	0,9600	0,3558	0,3944	0,4089
UE PT Dyspepsie (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,9488	0,7961	0,5328	0,9998	0,2346	0,4949	0,6549	0,9999	0,9999	0,6842	0,7675	0,8923
UE PT Dyspepsie (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,8998	0,8317	0,5724	0,9998	0,3366	0,4454	0,5448	0,9999	0,9999	0,7280	0,8302	0,8107
UE PT Gastroösophageale Refluxerkrankung (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,7857	0,7203	0,8112	0,7545	0,7787	0,4211	0,9943	0,9786	0,9393	0,7341	0,5020	0,9372
UE PT Gastroösophageale Refluxerkrankung (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,7702	0,7010	0,8230	0,7692	0,7815	0,3873	0,9931	0,9780	0,9493	0,7604	0,4998	0,9612
UE PT Stomatitis (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,9108	0,3576	0,9041	0,9919	0,3728	0,8061	0,9559	0,6944	0,5815	0,9384	0,6387	0,5592
UE PT Stomatitis (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,9441	0,3339	0,9315	0,9994	0,4416	0,9380	0,9646	0,6149	0,5239	0,9339	0,6255	0,6222
UE SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,5599	0,1943	0,6988	0,3336	0,8012	0,6545	0,3429	0,3704	0,3738	0,2132	0,4610	0,5987
UE SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,6648	0,1676	0,6732	0,4025	0,8241	0,3963	0,2648	0,3423	0,3314	0,2426	0,3959	0,5298
UE SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,6856	0,9808	0,9984	0,8767	0,5614	0,3084	0,7697	0,6104	0,3745	**0,0295**	0,3650	0,5696

Endpunkt Studie	**Korrigiertes Kalzium**	**Absolute Neutrophilenzahl**	**Thrombozytenzahl**	**Alkalische Phosphatase**	**Vorausgegangene Nephrektomie**	**Vorausgegangene Strahlentherapie**	**PD-L1+ Status**			**Sarkomatoide Merkmale**	**Stadium bei Erstdiagnose**	**Knochenmetastasen**
							Grenzwert 1 %	**Grenzwert 5 %**	**Grenzwert 10 %**			
UE PT Alaninaminotransferase erhöht (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,3844	0,3543	0,9830	0,9118	0,6894	0,0963	0,9295	0,8427	0,7455	0,6636	0,6818	0,6604
UE PT Alaninaminotransferase erhöht (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,2677	0,4163	0,9692	0,7777	0,9601	0,1358	0,8566	0,7654	0,6924	0,6098	0,8018	0,5519
UE PT Aspartataminotransferase erhöht (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,1864	0,2709	0,5843	0,9987	0,5596	0,6307	0,2610	0,3661	0,4971	0,8201	0,8203	0,1529
UE PT Aspartataminotransferase erhöht (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,2210	0,3003	0,5554	0,9893	0,7065	0,8495	0,3515	0,4831	0,6471	0,9202	0,8612	0,1978
UE PT Thrombozytenzahl erniedrigt (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,6096	0,9895	0,9999	0,9965	0,3082	0,7924	0,3978	0,9037	0,9040	0,7888	0,5303	0,1383
UE PT Thrombozytenzahl erniedrigt (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,5820	0,9894	0,9999	0,9987	0,2995	0,8206	0,3816	0,8894	0,8990	0,8041	0,5205	0,1323
UE PT Hypomagnesiämie (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,9389	0,4164	0,6322	0,1967	0,1829	0,3647	0,9999	0,9999	0,9999	0,9999	0,5722	0,8922
UE PT Hypomagnesiämie (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,9478	0,4709	0,5545	0,1901	0,1792	0,4002	0,9999	0,9999	0,9999	0,9999	0,5955	0,9181
UE PT Hypophosphatämie (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,6128	0,9839	0,9998	0,9990	0,9221	0,8140	0,5023	0,6891	0,5547	0,7329	0,8740	0,4656
UE PT Hypophosphatämie (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,6390	0,9891	0,9998	0,9996	0,9215	0,7914	0,5015	0,6845	0,5346	0,7754	0,8641	0,4584

Endpunkt Studie	**Korrigiertes Kalzium**	**Absolute Neutrophilenzahl**	**Thrombozytenzahl**	**Alkalische Phosphatase**	**Vorausgegangene Nephrektomie**	**Vorausgegangene Strahlentherapie**	**PD-L1+ Status**			**Sarkomatoide Merkmale**	**Stadium bei Erstdiagnose**	**Knochenmetastasen**
							Grenzwert 1 %	**Grenzwert 5 %**	**Grenzwert 10 %**			
UE PT Arthralgie (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,9825	0,4516	0,9709	0,9556	0,1475	0,9000	0,1666	0,4377	0,5263	0,1053	0,2532	0,9534
UE PT Arthralgie (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,9649	0,4699	0,9611	0,9571	0,1510	0,8834	0,1629	0,4326	0,5336	0,1068	0,2542	0,9280
UE PT Dysphonie (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,7248	0,9845	0,9998	0,9998	0,9022	0,4449	0,9991	0,9873	0,9998	0,1424	0,9562	0,5689
UE PT Dysphonie (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,7381	0,9841	0,9998	0,9998	0,9672	0,4475	0,9953	0,9908	0,9998	0,1363	0,9399	0,5410
UE PT Pruritus (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,8125	0,9840	0,8420	0,2994	0,1178	0,3496	0,9451	0,8760	0,9049	0,1467	0,9961	0,8847
UE PT Pruritus (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,9795	0,9832	0,8084	0,4193	0,2167	0,2926	0,9937	0,9939	0,8753	0,0687	0,9441	0,8492
UE PT Ausschlag (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,1504	0,9867	0,8713	0,3373	0,3567	0,2185	0,2041	0,6058	0,9028	0,3359	0,5854	0,3901
UE PT Ausschlag (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,1630	0,9864	0,8646	0,3237	0,3600	0,2018	0,2001	0,5929	0,9073	0,3610	0,5779	0,3719
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,9793	0,3779	0,7955	0,5137	**0,0015**	0,5365	0,7192	0,7388	0,7261	0,8851	0,3015	0,6674
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,9883	0,4234	0,8450	0,7243	**0,0017**	0,9905	0,7837	0,7557	0,7286	0,9931	0,2187	0,4617

Endpunkt Studie	Korrigiertes Kalzium	Absolute Neutrophilenzahl	Thrombozytenzahl	Alkalische Phosphatase	Vorausgegangene Nephrektomie	Vorausgegangene Strahlentherapie	PD-L1+ Status			Sarkomatoide Merkmale	Stadium bei Erstdiagnose	Knochenmetastasen
							Grenzwert 1 %	Grenzwert 5 %	Grenzwert 10 %			
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,6728	0,6150	0,8934	0,6277	0,2769	0,2957	0,9892	0,3573	0,4231	0,7909	0,5508	0,7665
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,5521	0,8355	0,7531	0,5412	0,1097	0,3004	0,9999	0,3216	0,3060	0,6349	0,6035	0,9260
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (mit Nachbeobachtung 30 Tage)												
CheckMate 9ER	0,9992	**0,0013**	0,7978	0,2233	0,6915	0,7448	0,5483	0,8164	0,8285	0,6976	0,7345	0,1551
SUE SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (mit Nachbeobachtung 100 Tage)												
CheckMate 9ER	0,7075	0,5860	0,7759	0,6957	**0,0398**	0,9851	0,5669	0,9999	0,9999	0,9999	0,8303	0,4568

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; n.b.: nicht berechenbar; n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt; PD-L1: Programmed death-ligand 1; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Tabelle 4-188: Nicht dargestellte Subgruppenanalysen für UE von besonderem Interesse, immunvermittelte UE und für UE nach SOC und PT (alle UE, SUE, schwere UE mit CTCAE-Grad ≥ 3) für den Datenschnitt 30.03.2020

	UE mit Nachverfolgung		SUE mit Nachverfolgung		Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) mit Nachverfolgung	
	30 Tage	100 Tage	30 Tage	100 Tage	30 Tage	100 Tage
Gesamtpopulation						
Endokrine UE	–	–	Ja	Ja	Ja	Ja
Gastrointestinale UE	–	–	Ja	Ja	–	–
Hepatische UE	–	–	Ja	Ja	–	–

	UE mit Nachverfolgung		**SUE mit Nachverfolgung**		**Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) mit Nachverfolgung**	
	30 Tage	**100 Tage**	**30 Tage**	**100 Tage**	**30 Tage**	**100 Tage**
Überempfindlichkeits-/ Infusionsreaktion	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Pulmonale UE	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Renale UE	–	–	Ja	Ja	Ja	Ja
Dermale UE	–	–	Ja	Ja	–	–
Nebenniereninsuffizienz	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Diabetes Mellitus	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Diarrhoe/Kolitis	–	–	Ja	Ja	–	–
Hepatitis	–	–	Ja	Ja	–	–
Überempfindlichkeit	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Schilddrüsenüberfunktion	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Hypophysitis	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Schilddrüsenunterfunktion	–	–	Ja	Ja	Ja	Ja
Schilddrüsenunterfunktion/ Thyreoiditis	–	–	Ja	Ja	Ja	Ja
Thyreoiditis	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Nephritis und Nierenfunktionsstörung	–	–	Ja	Ja	Ja	Ja
Pneumonitis	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Ausschlag	–	–	Ja	Ja	Ja	Ja
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	–	–	Ja	Ja	–	–
PT Anämie	–	–	–	Ja	–	Ja

	UE mit Nachverfolgung		**SUE mit Nachverfolgung**		**Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) mit Nachverfolgung**	
	30 Tage	**100 Tage**	**30 Tage**	**100 Tage**	**30 Tage**	**100 Tage**
PT Leukopenie	Ja	Ja	–	–	–	–
PT Neutropenie	–	–	–	–	Ja	Ja
PT Thrombozytopenie	–	–	–	–	Ja	Ja
SOC Endokrine Erkrankungen	–	–	Ja	Ja	Ja	Ja
PT Nebenniereninsuffizienz	Ja	Ja	–	–	–	–
PT Schilddrüsenüberfunktion	Ja	Ja	–	–	–	–
PT Diarrhoe	–	–	Ja	Ja	–	–
SOC Leber- und Gallenerkrankungen	–	–	–	–	Ja	–
PT Ikterus	Ja	Ja	–	–	–	–
SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege	–	–	–	Ja	–	–
PT Laktatdehydrogenase im Blut erhöht	Ja	Ja	–	–	–	–
PT Neutrophilenzahl erniedrigt	–	–	–	–	Ja	Ja
PT Leukozytenzahl erniedrigt	Ja	Ja	–	–	–	–
PT Thrombozytenzahl erniedrigt	–	–	–	–	Ja	Ja
PT Hyperkaliämie	Ja	Ja	–	–	–	–
PT Hypokalzämie	Ja	Ja	–	–	–	–

	UE mit Nachverfolgung		**SUE mit Nachverfolgung**		**Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) mit Nachverfolgung**	
	30 Tage	**100 Tage**	**30 Tage**	**100 Tage**	**30 Tage**	**100 Tage**
PT Hypophosphatämie	–	–	–	–	Ja	Ja
PT Muskelspasmen	Ja	Ja	–	–	–	–
PT Nasenverstopfung	–	Ja	–	–	–	–
PT Pleuraerguss	–	Ja	–	–	–	–
PT Pneumonitis	Ja	Ja	–	–	–	–
PT Lungenembolie	Ja	Ja	–	–	Ja	Ja
PT Hustensyndrom der oberen Atemwege	Ja	Ja	–	–	–	–
PT Alopezie	–	Ja	–	–	–	–
PT Erythem	–	Ja	–	–	–	–
PT Ausschlag makulo-papulös	Ja	Ja	–	–	–	–
PT Gelbe Hautfarbe	Ja	Ja	–	–	–	–
Subpopulation D1						
Endokrine UE	–	–	Ja	Ja	Ja	Ja
Gastrointestinale UE	–	–	Ja	Ja	Ja	Ja
Hepatische UE	–	–	Ja	Ja	Ja	Ja
Überempfindlichkeits-/ Infusionsreaktion	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Pulmonale UE	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Renale UE	–	–	Ja	Ja	Ja	Ja
Dermale UE	–	–	Ja	Ja	Ja	Ja
Nebenniereninsuffizienz	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja

	UE mit Nachverfolgung		**SUE mit Nachverfolgung**		**Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) mit Nachverfolgung**	
	30 Tage	**100 Tage**	**30 Tage**	**100 Tage**	**30 Tage**	**100 Tage**
Diabetes Mellitus	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Diarrhoe/Kolitis	–	–	Ja	Ja	Ja	Ja
Hepatitis	–	–	Ja	Ja	Ja	Ja
Überempfindlichkeit	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Schilddrüsenüberfunktion	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Hypophysitis	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Schilddrüsenunterfunktion	–	–	Ja	Ja	Ja	Ja
Schilddrüsenunterfunktion/ Thyreoiditis	–	–	Ja	Ja	Ja	Ja
Thyreoiditis	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Nephritis und Nierenfunktionsstörung	–	–	Ja	Ja	Ja	Ja
Pneumonitis	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Ausschlag	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	–	–	–	–	Ja	Ja
PT Anämie	Ja	Ja	–	–	–	–
PT Neutropenie	–	–	–	–	–	–
PT Thrombozytenzahl erniedrigt	Ja	–	–	–	–	–
PT Thrombozytopenie	–	–	–	–	Ja	Ja
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	–	–	Ja	–	–	–

	UE mit Nachverfolgung		**SUE mit Nachverfolgung**		**Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) mit Nachverfolgung**	
	30 Tage	**100 Tage**	**30 Tage**	**100 Tage**	**30 Tage**	**100 Tage**
PT Diarrhoe	–	–	Ja	Ja	–	–
PT Neutrophilenzahl erniedrigt	–	–	–	–	Ja	Ja
PT Gewicht erniedrigt	Ja	Ja	–	–	–	–
PT Hypomagnesiämie	–	Ja	–	–	–	–
PT Muskelspasmen	Ja	Ja	–	–	–	–
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	–	–	–	–	Ja	Ja
PT Dysphonie	Ja	Ja	–	–	–	–
PT Schmerzen im Oropharynx	Ja	Ja	–	–	–	–
PT Lungenembolie	–	Ja	–	–	Ja	Ja
PT Alopezie	Ja	Ja	–	–	–	–
PT Pruritus	Ja	Ja	–	–	–	–
PT Ausschlag	Ja	Ja	–	–	–	–
PT Ausschlag makulo-papulös	Ja	–	–	–	–	–
PT Gelbe Hautfarbe	Ja	Ja	–	–	–	–
Subpopulation D2						
Endokrine UE	–	–	Ja	Ja	Ja	Ja
Gastrointestinale UE	–	–	Ja	Ja	–	–
Hepatische UE	–	–	Ja	Ja	–	–

	UE mit Nachverfolgung		**SUE mit Nachverfolgung**		**Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) mit Nachverfolgung**	
	30 Tage	**100 Tage**	**30 Tage**	**100 Tage**	**30 Tage**	**100 Tage**
Überempfindlichkeits-/ Infusionsreaktion	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Pulmonale UE	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Renale UE	–	–	Ja	Ja	Ja	Ja
Dermale UE	–	–	Ja	Ja	–	–
Nebenniereninsuffizienz	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Diabetes Mellitus	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Diarrhoe/Kolitis	–	–	Ja	Ja	–	–
Hepatitis	–	–	Ja	Ja	Ja	–
Überempfindlichkeit	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Schilddrüsenüberfunktion	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Hypophysitis	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Schilddrüsenunterfunktion	–	–	Ja	Ja	Ja	Ja
Schilddrüsenunterfunktion/ Thyreoiditis	–	–	Ja	Ja	Ja	Ja
Thyreoiditis	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Nephritis und Nierenfunktionsstörung	–	–	Ja	Ja	Ja	Ja
Pneumonitis	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Ausschlag	–	–	Ja	Ja	Ja	Ja
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	–	–	Ja	Ja	–	–
PT Anämie	–	–	–	Ja	–	–

	UE mit Nachverfolgung		**SUE mit Nachverfolgung**		**Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) mit Nachverfolgung**	
	30 Tage	**100 Tage**	**30 Tage**	**100 Tage**	**30 Tage**	**100 Tage**
PT Leukopenie	Ja	Ja	–	–	–	–
PT Neutropenie	Ja	Ja	–	–	–	–
PT Thrombozytopenie	–	–	–	–	Ja	Ja
PT Schilddrüsenüber-funktion	Ja	Ja	–	–	–	–
PT Unwohlsein	Ja	Ja	–	–	–	–
SOC Endokrine Erkrankungen	–	–	Ja	Ja	–	–
SOC Leber- und Gallenerkrankungen	–	–	–	–	Ja	–
PT Lebertoxizität	Ja	–	–	–	–	–
PT Infektion der oberen Atemwege	Ja	Ja	–	–	–	–
SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege	–	–	Ja	Ja	–	–
PT Neutrophilenzahl erniedrigt	Ja	Ja	–	–	Ja	Ja
PT Gewicht erniedrigt	Ja	Ja	–	–	–	–
PT Leukozytenzahl erniedrigt	Ja	Ja	–	–	–	–
PT Thrombozytenzahl erniedrigt	–	–	–	–	Ja	Ja
PT Hyperglykämie	Ja	–	–	–	–	–
PT Hypophosphatämie	–	–	–	–	Ja	Ja
PT Muskelspasmen	Ja	Ja	–	–	–	–

	UE mit Nachverfolgung		**SUE mit Nachverfolgung**		**Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) mit Nachverfolgung**	
	30 Tage	**100 Tage**	**30 Tage**	**100 Tage**	**30 Tage**	**100 Tage**
PT Hämaturie	Ja	–	–	–	–	–
PT Pleuraerguss	–	Ja	–	–	–	–
PT Pneumonitis	Ja	Ja	–	–	–	–
PT Hustensyndrom der oberen Atemwege	–	Ja	–	–	–	–
PT Ausschlag makulo-papulös	Ja	Ja	–	–	–	–
PT Gelbe Hautfarbe	Ja	Ja	–	–	–	–
Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis.						

Tabelle 4-189: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Unerwünschte Ereignisse ohne Berücksichtigung von Progressionsereignissen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie/ Daten-schnitt / Sub-gruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
CheckMate 9ER (CA2099ER)								
Datenschnitt vom 30.03.2020								
Nachbeobachtungsdauer: 30 Tage								
Gesamtpopulation								
Geografische Region								
USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa	157	157 (100,0)	0,46 [0,33; 0,49]	155	153 (98,7)	0,43 [0,36; 0,49]	0,8930	1,02 [0,82; 1,28]
Rest der Welt	163	162 (99,4)	0,46 [0,43; 0,49]	165	164 (99,4)	0,36 [0,26; 0,39]	0,0027	0,72 [0,58; 0,90]
Subpopulation D1								
Karnofsky Performance Status								
100 – 90	67	67 (100,0)	0,46 [0,30; 0,49]	58	58 (100,0)	0,43 [0,36; 0,49]	0,6025	0,92 [0,64; 1,31]
< 90	7	7 (100,0)	0,10 [0,03; 0,13]	13	13 (100,0)	0,33 [0,07; 0,72]	0,0633	2,54 [0,93; 6,97]
Subpopulation D2								
Geografische Region								
USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa	118	118 (100,0)	0,46 [0,30; 0,49]	118	116 (98,3)	0,46 [0,33; 0,53]	0,7720	1,04 [0,81; 1,35]

Studie/ Daten-schnitt / Sub-gruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
Rest der Welt	128	127 (99,2)	0,46 [0,46; 0,49]	131	130 (99,2)	0,33 [0,26; 0,39]	0,0006	0,65 [0,51; 0,83]
Nachbeobachtungsdauer: 100 Tage								
Gesamtpopulation								
Geografische Region								
USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa	157	157 (100,0)	0,46 [0,33; 0,49]	155	153 (98,7)	0,43 [0,36; 0,49]	0,8134	1,04 [0,83; 1,30]
Rest der Welt	163	162 (99,4)	0,46 [0,43; 0,49]	165	164 (99,4)	0,36 [0,26; 0,39]	0,0038	0,73 [0,58; 0,91]
Subpopulation D1								
Karnofsky Performance Status								
100 – 90	67	67 (100,0)	0,46 [0,30; 0,49]	58	58 (100,0)	0,43 [0,36; 0,49]	0,6025	0,92 [0,64; 1,31]
< 90	7	7 (100,0)	0,10 [0,03; 0,13]	13	13 (100,0)	0,33 [0,07; 0,72]	0,0633	2,54 [0,93; 6,97]
Subpopulation D2								
Geografische Region								
USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa	118	118 (100,0)	0,46 [0,30; 0,49]	118	116 (98,3)	0,46 [0,33; 0,53]	0,6650	1,06 [0,82; 1,38]
Rest der Welt	128	127 (99,2)	0,46 [0,46; 0,49]	131	130 (99,2)	0,33 [0,26; 0,39]	0,0008	0,66 [0,51; 0,84]

[1]: Median und 95 % KI wurden mittels eines unstratifizierten Produkt-Limit-Schätzer-Überlebensmodell geschätzt.

[2]: Der P-Wert basiert auf einem unstratifizierten Log-Rank-Test

Studie/ Datenschnitt / Subgruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
[3]: Die Hazard Ratio basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate) und war relativ zur Sunitinib-Gruppe mit < 1 zugunsten der Cabozantinib + Nivolumab-Gruppe.								
Abkürzungen: ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; n.e.: nicht erreicht.								

Tabelle 4-190: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ohne Berücksichtigung von Progressionsereignissen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie/ Datenschnitt / Subgruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
CheckMate 9ER (CA2099ER)								
Datenschnitt vom 30.03.2020								
Nachbeobachtungsdauer: 30 Tage								
Gesamtpopulation								
IMDC-Risikoprofil zu Studienbeginn (IRT)								
0	74	33 (44,6)	17,18 [14,16; n. e.]	71	18 (25,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0601	1,72 [0,97; 3,06]
1 – 2	185	78 (42,2)	21,22 [14,49; n. e.]	183	63 (34,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,8447	1,03 [0,74; 1,44]
3 – 6	61	28 (45,9)	14,13 [8,97; n. e.]	66	32 (48,5)	5,68 [2,50; n. e.]	0,1227	0,67 [0,40; 1,12]

Studie/ Daten-schnitt / Sub-gruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
Karnofsky Performance Status								
100 – 90	254	102 (40,2)	21,22 [16,43; n. e.]	237	62 (26,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0955	1,31 [0,95; 1,79]
< 90	66	37 (56,1)	8,97 [3,06; n. e.]	83	51 (61,4)	5,75 [2,37; 7,85]	0,1926	0,75 [0,49; 1,15]
Korrigiertes Kalzium								
≤ 10 mg/dl	247	108 (43,7)	16,82 [14,95; n. e.]	241	75 (31,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,1234	1,26 [0,94; 1,69]
> 10 mg/dl	58	24 (41,4)	n. e. [10,51; n. e.]	68	32 (47,1)	8,67 [3,71; n. e.]	0,0807	0,62 [0,36; 1,06]
Nicht berichtet	15	7 (46,7)	n. e. [1,64; n. e.]	11	6 (54,5)	6,77 [0,95; n. e.]	0,2460	0,52 [0,17; 1,60]
LDH-Level zu Studienbeginn								
≤ 1,5 × ULN	301	131 (43,5)	17,18 [14,95; n. e.]	295	97 (32,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,3446	1,13 [0,87; 1,48]
> 1,5 × ULN	15	6 (40,0)	n. e. [0,39; n. e.]	23	16 (69,6)	1,18 [0,85; 11,66]	0,0426	0,38 [0,14; 1,00]
Nicht berichtet	4	2 (50,0)	Nicht berechenbar	2	0 (0,0)	Nicht berechenbar	–	Nicht berechenbar
Zeit von der Erstdiagnose bis zur Randomisierung								
< 1 Jahr	208	88 (42,3)	n. e. [14,13; n. e.]	210	70 (33,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,7779	1,05 [0,76; 1,43]
≥ 1 Jahr	111	50 (45,0)	18,89 [12,65; n. e.]	108	42 (38,9)	n. e. [12,65; n. e.]	0,9866	1,00 [0,67; 1,51]

Studie/ Daten-schnitt / Sub-gruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
Nicht berichtet	1	1 (100,0)	Nicht berechenbar	2	1/ (50,0)	Nicht berechenbar	–	Nicht berechenbar
Subpopulation D1								
Geografische Region								
USA / Kanada / Westeuropa /Nordeuropa	39	16 (41,0)	18,89 [14,16; n. e.]	37	13 (35,1)	n. e. [5,75; n. e.]	0,9527	1,02 [0,49; 2,13]
Rest der Welt	35	17 (48,6)	15,61 [5,78; n. e.]	34	5 (14,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0069	3,61 [1,33; 9,79]
Subpopulation D2								
Korrigiertes Kalzium								
≤ 10 mg/dl	180	79/ (43,9 %)	16,46 [12,52; n. e.]	180	60 (33,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,4533	1,14 [0,81; 1,59]
> 10 mg/dl	56	23 (41,1)	n. e. [10,51; n. e.]	61	30 (49,2)	7,85 [2,63; n. e.]	0,0389	0,56 [0,32; 0,98]
Nicht berichtet	10	4 (40,0)	n. e. [0,10; n. e.]	8	5 (62,5)	2,76 [0,46; n. e.]	0,1883	0,42 [0,11; 1,59]
LDH-Level zu Studienbeginn								
≤ 1,5 × ULN	229	99 (43,2)	16,82 [14,06; n. e.]	225	80 (35,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,9961	1,00 [0,74; 1,34]
> 1,5 × ULN	15	6 (40,0)	n. e. [0,39; n. e.]	22	15 (68,2)	1,22 [0,69; 11,66]	0,0530	0,39 [0,15; 1,04]
Nicht berichtet	2	1 (50,0)	Nicht berechenbar	2	0 (0,0)	Nicht berechenbar	–	Nicht berechenbar

Studie/ Daten-schnitt / Sub-gruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
Nachbeobachtungsdauer: 100 Tage								
Gesamtpopulation								
IMDC-Risikoprofil zu Studienbeginn (CRF)								
0	74	34 (45,9)	17,18 [12,65; n. e.]	72	19 (26,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0465	1,76 [1,00; 3,08]
1 – 2	186	85 (45,7)	21,22 [12,22; n. e.]	182	71 (39,0)	n. e. [15,21; n. e.]	0,9719	1,01 [0,73; 1,38]
3 – 6	60	31 (51,7)	14,06 [6,70; n. e.]	66	36 (54,5)	5,68 [2,50; n. e.]	0,1452	0,70 [0,43; 1,13]
IMDC-Risikoprofil zu Studienbeginn (IRT)								
0	74	34 (45,9)	17,18 [12,65; n. e.]	71	19 (26,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0512	1,74 [0,99; 3,05]
1 – 2	185	86 (46,5)	21,22 [12,09; n. e.]	183	71 (38,8)	n. e. [15,21; n. e.]	0,8204	1,04 [0,76; 1,42]
3 – 6	61	30 (49,2)	14,13 [7,16; n. e.]	66	36 (54,5)	5,68 [2,50; n. e.]	0,0858	0,65 [0,40; 1,07]
LDH-Level zu Studienbeginn								
≤ 1,5 × ULN	301	140 (46,5)	16,82 [14,16; n. e.]	295	107 (36,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,3235	1,14 [0,88; 1,46]
> 1,5 × ULN	15	8 (53,3)	11,93 [0,39; n. e.]	23	19 (82,6)	1,18 [0,85; 3,38]	0,0253	0,39 [0,17; 0,91]
Nicht berichtet	4	2 (50,0)	Nicht berechenbar	2	0 (0,0)	Nicht berechenbar	–	Nicht berechenbar

Studie/ Daten-schnitt / Sub-gruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
Zeit von der Erstdiagnose bis zur Randomisierung								
< 1 Jahr	208	97 (46,6)	16,82 [12,02; n. e.]	210	82 (39,0)	n. e. [15,21; n. e.]	0,9277	1,01 [0,75; 1,36]
≥ 1 Jahr	111	52 (46,8)	18,89 [12,52; n. e.]	108	43 (39,8)	n. e. [12,65; n. e.]	0,8561	1,04 [0,69; 1,56]
Nicht berichtet	1	1 (100,0)	Nicht berechenbar	2	1/ (50,0)	Nicht berechenbar	–	Nicht berechenbar
Subpopulation D1								
Geografische Region								
USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa	39	16 (41,0)	18,89 [14,16; n. e.]	37	14 (37,8)	n. e. [5,75; n. e.]	0,9645	0,98 [0,48; 2,02]
Rest der Welt	35	18 (51,4)	15,61 [5,78; n. e.]	34	5 (14,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0030	4,01 [1,49; 10,81]
Subpopulation D2								
LDH-Level zu Studienbeginn								
≤ 1,5 × ULN	229	107 (46,7)	16,46 [12,22; n. e.]	225	89 (39,6)	n. e. [13,93; n. e.]	0,9955	1,00 [0,75; 1,32]
> 1,5 × ULN	15	8 (53,3)	11,93 [0,39; n. e.]	22	18 (81,8)	1,22 [0,69; 4,60]	0,0312	0,40 [0,17; 0,94]
Nicht berichtet	2	1 (50,0)	Nicht berechenbar	2	0 (0,0)	Nicht berechenbar	–	Nicht berechenbar

[1]: Median und 95 % KI wurden mittels eines unstratifizierten Produkt-Limit-Schätzer-Überlebensmodell geschätzt.
[2]: Der P-Wert basiert auf einem unstratifizierten Log-Rank-Test

Studie/ Datenschnitt / Subgruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
[3]: Die Hazard Ratio basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate) und war relativ zur Sunitinib-Gruppe mit < 1 zugunsten der Cabozantinib + Nivolumab-Gruppe.								
Abkürzungen: ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; n.e.: nicht erreicht.								

Tabelle 4-191: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Berücksichtigung von Progressionsereignissen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie/ Datenschnitt / Subgruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
CheckMate 9ER (CA2099ER)								
Datenschnitt vom 30.03.2020								
Nachbeobachtungsdauer: 30 Tage								
Gesamtpopulation								
LDH-Level zu Studienbeginn								
≤ 1,5 × ULN	301	52 (17,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	295	35 (11,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,3587	1,22 [0,80; 1,88]
> 1,5 × ULN	15	3 (20,0)	n. e. [14,52; n. e.]	23	10 (43,5)	7,62 [1,12; n. e.]	0,0384	0,26 [0,07; 1,00]
Nicht berichtet	4	3 (75,0)	Nicht berechenbar	2	0 (0,0)	Nicht berechenbar	–	Nicht berechenbar

Studie/ Daten-schnitt / Sub-gruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
Nachbeobachtungsdauer: 100 Tage								
Gesamtpopulation								
LDH-Level zu Studienbeginn								
≤ 1,5 × ULN	301	52 (17,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	295	36 (12,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,2949	1,25 [0,82; 1,92]
> 1,5 × ULN	15	3 (20,0)	n. e. [14,52; n. e.]	23	11 (47,8)	7,62 [1,12; n. e.]	0,0251	0,24 [0,06; 0,91]
Nicht berichtet	4	3 (75,0)	Nicht berechenbar	2	0 (0,0)	Nicht berechenbar	–	Nicht berechenbar

[1]: Median und 95 % KI wurden mittels eines unstratifizierten Produkt-Limit-Schätzer-Überlebensmodell geschätzt.

[2]: Der P-Wert basiert auf einem unstratifizierten Log-Rank-Test

[3]: Die Hazard Ratio basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate) und war relativ zur Sunitinib-Gruppe mit < 1 zugunsten der Cabozantinib + Nivolumab-Gruppe.

Abkürzungen: ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; n.e.: nicht erreicht.

Tabelle 4-192: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie/ Daten-schnitt / Sub-gruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
CheckMate 9ER (CA2099ER)								
Datenschnitt vom 30.03.2020								
Nachbeobachtungsdauer: 30 Tage								
Gesamtpopulation								
Geografische Region								
USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa	157	157 (100,0)	0,46 [0,33; 0,49]	155	153 (98,7)	0,43 [0,36; 0,49]	0,8930	1,02 [0,82; 1,28]
Rest der Welt	163	162 (99,4)	0,46 [0,43; 0,49]	165	164 (99,4)	0,36 [0,26; 0,39]	0,0026	0,72 [0,58; 0,90]
Subpopulation D1								
Karnofsky Performance Status								
100 – 90	67	67 (100,0)	0,46 [0,30; 0,49]	58	58 (100,0)	0,43 [0,36; 0,49]	0,6025	0,92 [0,64; 1,31]
< 90	7	7 (100,0)	0,10 [0,03; 0,13]	13	13 (100,0)	0,33 [0,07; 0,72]	0,0633	2,54 [0,93; 6,97]
Subpopulation D2								
Geografische Region								
USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa	118	118 (100,0)	0,46 [0,30; 0,49]	118	116 (98,3)	0,46 [0,33; 0,53]	0,7720	1,04 [0,81; 1,35]
Rest der Welt	128	127 (99,2)	0,46 [0,46; 0,49]	131	130 (99,2)	0,33 [0,26; 0,39]	0,0006	0,65 [0,51; 0,83]

Studie/ Daten-schnitt / Sub-gruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
Nachbeobachtungsdauer: 100 Tage								
Gesamtpopulation								
Geografische Region								
USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa	157	157 (100,0)	0,46 [0,33; 0,49]	155	153 (98,7)	0,43 [0,36; 0,49]	0,8134	1,04 [0,83; 1,30]
Rest der Welt	163	162 (99,4)	0,46 [0,43; 0,49]	165	164 (99,4)	0,36 [0,26; 0,39]	0,0037	0,73 [0,58; 0,91]
Subpopulation D1								
Karnofsky Performance Status								
100 – 90	67	67 (100,0)	0,46 [0,30; 0,49]	58	58 (100,0)	0,43 [0,36; 0,49]	0,6025	0,92 [0,64; 1,31]
< 90	7	7 (100,0)	0,10 [0,03; 0,13]	13	13 (100,0)	0,33 [0,07; 0,72]	0,0633	2,54 [0,93; 6,97]
Subpopulation D2								
Geografische Region								
USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa	118	118 (100,0)	0,46 [0,30; 0,49]	118	116 (98,3)	0,46 [0,33; 0,53]	0,6650	1,06 [0,82; 1,38]
Rest der Welt	128	127 (99,2)	0,46 [0,46; 0,49]	131	130 (99,2)	0,33 [0,26; 0,39]	0,0008	0,66 [0,51; 0,84]

[1]: Median und 95 % KI wurden mittels eines unstratifizierten Produkt-Limit-Schätzer-Überlebensmodell geschätzt.

[2]: Der P-Wert basiert auf einem unstratifizierten Log-Rank-Test

[3]: Die Hazard Ratio basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate) und war relativ zur Sunitinib-Gruppe mit < 1 zugunsten der Cabozantinib + Nivolumab-Gruppe.

Studie/ Datenschnitt / Subgruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
Abkürzungen: ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; n.e.: nicht erreicht.								

Tabelle 4-193: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie/ Datenschnitt / Subgruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
CheckMate 9ER (CA2099ER)								
Datenschnitt vom 30.03.2020								
Nachbeobachtungsdauer: 30 Tage								
Gesamtpopulation								
IMDC-Risikoprofil zu Studienbeginn (IRT)								
0	74	33 (44,6)	17,18 [14,16; n. e.]	71	20 (28,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,1209	1,55 [0,89; 2,70]
1 – 2	185	83 (44,9)	21,22 [12,09; n. e.]	183	71 (38,8)	n. e. [12,65; n. e.]	0,8498	0,97 [0,71; 1,33]
3 – 6	61	32 (52,5)	14,06 [6,87; 18,27]	66	36 (54,5)	5,45 [1,97; n. e.]	0,0555	0,62 [0,38; 1,02]
Karnofsky Performance Status								
100 – 90	254	110 (43,3)	18,89 [15,21; n. e.]	237	71 (30,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,1842	1,22 [0,91; 1,65]
< 90	66	38 (57,6)	8,97 [3,06; 18,27]	83	56 (67,5)	5,49 [2,10; 7,03]	0,0718	0,68 [0,45; 1,04]

Studie/ Daten-schnitt / Sub-gruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
Korrigiertes Kalzium								
≤ 10 mg/dl	247	113 (45,7)	16,46 [14,49; n. e.]	241	86/ (35,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,3509	1,14 [0,86; 1,51]
> 10 mg/dl	58	27 (46,6)	16,26 [8,97; n. e.]	68	35 (51,5)	7,85 [2,73; n. e.]	0,0633	0,62 [0,37; 1,03]
Nicht berichtet	15	8 (53,3)	14,16 [1,64; n. e.]	11	6 (54,5)	6,77 [0,89; n. e.]	0,2803	0,55 [0,19; 1,64]
LDH-Level zu Studienbeginn								
≤ 1,5 × ULN	301	139 (46,2)	16,43 [14,13; n. e.]	295	111 (37,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,7412	1,04 [0,81; 1,34]
> 1,5 × ULN	15	7 (46,7)	18,27 [0,39; n. e.]	23	16 (69,6)	1,15 [0,69; 11,66]	0,0463	0,40 [0,16; 1,01]
Nicht berichtet	4	2 (50,0)	Nicht berechenbar	2	0 (0,0)	Nicht berechenbar	–	Nicht berechenbar
Zeit von der Erstdiagnose bis zur Randomisierung								
< 1 Jahr	208	94 (45,2)	16,82 [14,06; n. e.]	210	82 (39,0)	n. e. [11,37; n. e.]	0,6644	0,94 [0,70; 1,26]
≥ 1 Jahr	111	53 (47,7)	16,43 [12,09; n. e.]	108	44 (40,7)	n. e. [11,66; n. e.]	0,9597	1,01 [0,68; 1,51]
Nicht berichtet	1	1 (100,0)	Nicht berechenbar	2	1 (50,0)	Nicht berechenbar	–	Nicht berechenbar

Studie/ Daten-schnitt / Sub-gruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
Subpopulation D1								
Geografische Region								
USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa	39	16 (41,0)	18,89 [14,16; n. e.]	37	14 (37,8)	n. e. [4,99; n. e.]	0,8859	0,95 [0,46; 1,95]
Rest der Welt	35	17 (48,6)	15,61 [5,78; n. e.]	34	6 (17,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0154	2,99 [1,18; 7,59]
Subpopulation D2								
Karnofsky Performance Status								
100 – 90	187	82 (43,9)	16,82 [14,06; n. e.]	179	59 (33,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,7059	1,07 [0,76; 1,49]
< 90	59	33 (55,9)	8,97 [3,06; n. e.]	70	48 (68,6)	5,45 [1,97; 7,00]	0,0405	0,63 [0,40; 0,98]
Absolute Neutrophilenzahl								
≤ ULN	225	103 (45,8)	16,46 [14,06; n. e.]	226	90 (39,8)	n. e. [11,37; n. e.]	0,5404	0,91 [0,69; 1,21]
> ULN	19	10 (52,6)	11,93 [2,10; n. e.]	23	17 (73,9)	1,25 [0,69; 2,56]	0,0502	0,46 [0,21; 1,02]
Nicht berichtet	2	2 (100,0)	Nicht berechenbar	0	0 (0,0)	Nicht berechenbar	–	Nicht berechenbar

Studie/ Daten-schnitt / Sub-gruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
Nachbeobachtungsdauer: 100 Tage								
Gesamtpopulation								
IMDC-Risikoprofil zu Studienbeginn (CRF)								
0	74	35 (47,3)	17,18 [12,65; n. e.]	72	21/72 (29,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0775	1,62 [0,94; 2,79]
1 – 2	186	90 (48,4)	16,03 [11,86; n. e.]	182	80 (44,0)	n. e. [10,81; n. e.]	0,6932	0,94 [0,70; 1,27]
3 – 6	60	35 (58,3)	11,93 [6,21; 16,82]	66	43 (65,2)	5,45 [1,97; 7,03]	0,0340	0,61 [0,39; 0,97]
IMDC-Risikoprofil zu Studienbeginn (IRT)								
0	74	35 (47,3)	17,18 [12,65; n. e.]	71	20 (28,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0604	1,68 [0,97; 2,92]
1 – 2	185	91 (49,2)	16,03 [11,70; n. e.]	183	81 (44,3)	n. e. [10,81; n. e.]	0,7688	0,96 [0,71; 1,29]
3 – 6	61	34 (55,7)	14,06 [6,67; 18,27]	66	43 (65,2)	5,45 [1,97; 7,03]	0,0168	0,57 [0,36; 0,91]
Karnofsky Performance Status								
100 – 90	254	118 (46,5)	16,82 [14,69; n. e.]	237	84 (35,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,3187	1,15 [0,87; 1,53]
< 90	66	42 (63,6)	7,66 [2,99; 14,06]	83	60 (72,3)	5,45 [2,14; 6,77]	0,0908	0,71 [0,48; 1,06]

Studie/ Daten-schnitt / Sub-gruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
LDH-Level zu Studienbeginn								
≤ 1,5 × ULN	301	149 (49,5)	16,03 [12,65; 22,34]	295	125 (42,4)	n. e. [13,93; n. e.]	0,8416	1,02 [0,81; 1,30]
> 1,5 × ULN	15	9 (60,0)	11,93 [0,39; n. e.]	23	19 (82,6)	1,15 [0,69; 3,38]	0,0269	0,40 [0,18; 0,92]
Nicht berichtet	4	2 (50,0)	Nicht berechenbar	2	0 (0,0)	Nicht berechenbar	–	Nicht berechenbar
Absolute Neutrophilenzahl								
≤ ULN	298	146 (49,0)	16,43 [14,06; 22,34]	295	123 (41,7)	n. e. [15,21; n. e.]	0,9046	1,01 [0,80; 1,29]
> ULN	20	12 (60,0)	5,13 [2,10; n. e.]	25	21 (84,0)	1,31 [0,72; 5,45]	0,0459	0,49 [0,24; 1,00]
Nicht berichtet	2	2 (100,0)	Nicht berechenbar	0	0 (0,0)	Nicht berechenbar	–	Nicht berechenbar
Zeit von der Erstdiagnose bis zur Randomisierung								
< 1 Jahr	208	105 (50,5)	15,21 [11,70; 22,34]	210	98 (46,7)	15,21 [8,51; n. e.]	0,4566	0,90 [0,68; 1,19]
≥ 1 Jahr	111	54 (48,6)	16,43 [11,86; n. e.]	108	45 (41,7)	n. e. [11,66; n. e.]	0,8913	1,03 [0,69; 1,53]
Nicht berichtet	1	1 (100,0)	Nicht berechenbar	2	1 (50,0)	Nicht berechenbar	–	Nicht berechenbar

Studie/ Daten-schnitt / Sub-gruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
Subpopulation D1								
Karnofsky Performance Status								
USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa	39	17 (43,6)	17,18 [12,98; n. e.]	37	14 (37,8)	n. e. [5,75; n. e.]	0,9444	1,03 [0,50; 2,08]
Rest der Welt	35	18 (51,4 %)	15,61 [5,78; n. e.]	34	6 (17,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0072	3,31 [1,31; 8,34]
Subpopulation D2								
Absolute Neutrophilenzahl								
≤ ULN	225	112 (49,8)	16,03 [12,02; 22,34]	226	104 (46,0)	16,82 [9,56; n. e.]	0,3829	0,89 [0,68; 1,16]
> ULN	19	11 (57,9)	6,67 [2,10; n. e.]	23	20 (87,0)	1,25 [0,69; 2,56]	0,0178	0,41 [0,20; 0,88]
Nicht berichtet	2	2 (100,0)	Nicht berechenbar	0	0 (0,0)	Nicht berechenbar	–	Nicht berechenbar

[1]: Median und 95 % KI wurden mittels eines unstratifizierten Produkt-Limit-Schätzer-Überlebensmodell geschätzt.

[2]: Der P-Wert basiert auf einem unstratifizierten Log-Rank-Test

[3]: Die Hazard Ratio basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate) und war relativ zur Sunitinib-Gruppe mit < 1 zugunsten der Cabozantinib + Nivolumab-Gruppe.

Abkürzungen: ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; n.e.: nicht erreicht.

Tabelle 4-194: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für UE, die zum Therapieabbruch führen, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie/ Daten-schnitt / Sub-gruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
CheckMate 9ER (CA2099ER)								
Datenschnitt vom 30.03.2020								
Nachbeobachtungsdauer: 30 Tage								
Gesamtpopulation								
LDH-Level zu Studienbeginn								
≤ 1,5 × ULN	301	56 (18,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	295	42 (14,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,6648	1,09 [0,73; 1,63]
> 1,5 × ULN	15	4 (26,7)	n. e. [3,75; n. e.]	23	12 (52,2)	7,62 [1,12; n. e.]	0,0303	0,29 [0,09; 0,94]
Nicht berichtet	4	3 (75,0)	Nicht berechenbar	2	0 (0,0)	Nicht berechenbar	–	Nicht berechenbar
Nachbeobachtungsdauer: 100 Tage								
Gesamtpopulation								
LDH-Level zu Studienbeginn								
≤ 1,5 × ULN	301	57 (18,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	295	43 (14,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,4979	1,15 [0,77; 1,71]
> 1,5 × ULN	15	4 (26,7)	n. e. [3,75; n. e.]	23	13 (56,5)	7,62 [1,12; n. e.]	0,0226	0,28 [0,09; 0,89]
Nicht berichtet	4	3 (75,0)	Nicht berechenbar	2	0 (0,0)	Nicht berechenbar	–	Nicht berechenbar

[1]: Median und 95 % KI wurden mittels eines unstratifizierten Produkt-Limit-Schätzer-Überlebensmodell geschätzt.
[2]: Der P-Wert basiert auf einem unstratifizierten Log-Rank-Test

Studie/ Datenschnitt / Subgruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
[3]: Die Hazard Ratio basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate) und war relativ zur Sunitinib-Gruppe mit < 1 zugunsten der Cabozantinib + Nivolumab-Gruppe.								
Abkürzungen: ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; n.e.: nicht erreicht.								

Tabelle 4-195: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Endokrine UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie/ Datenschnitt / Subgruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
CheckMate 9ER (CA2099ER)								
Datenschnitt vom 30.03.2020								
Nachbeobachtungsdauer: 30 Tage								
Gesamtpopulation								
Geografische Region								
USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa	157	60 (38,2)	n. e. [16,76; n. e.]	155	33 (21,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0262	1,62 [1,06; 2,47]
Rest der Welt	163	82 (50,3)	8,57 [5,49; 19,48]	165	80 (48,5)	8,28 [6,51; 11,86]	0,4694	0,89 [0,65; 1,21]

Studie/ Daten-schnitt / Sub-gruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
Subpopulation D1								
PD-L1+ Status basierend auf einem Grenzwert von 1 %								
≥ 1 %	11	2 (18,2)	n. e. [4,21; n. e.]	10	7 (70,0)	3,48 [0,69; n. e.]	0,0105	0,16 [0,03; 0,78]
< 1 %	61	31 (50,8)	16,76 [5,55; n. e.]	60	19 (31,7)	n. e. [12,45; n. e.]	0,0949	1,62 [0,92; 2,88]
Nicht berichtet	2	1 (50,0)	Nicht berechenbar	1	0 (0,0)	Nicht berechenbar	–	Nicht berechenbar
Vorausgegangene Nephrektomie								
Nein	11	10 (90,9)	2,79 [1,38; 5,55]	12	4 (33,3)	n. e. [1,38; n. e.]	0,0189	3,74 [1,16; 12,03]
Ja	63	24 (38,1 %)	n. e. [16,76; n. e.]	59	22 (37,3)	7,97 [11,30; n. e.]	0,6229	0,86 [0,48; 1,55]
Subpopulation D2								
Geografische Region								
USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa	118	47 (39,8)	n. e. [12,65; n. e.]	118	26 (22,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0576	1,59 [0,98; 2,57]
Rest der Welt	128	61 (47,7)	11,60 [5,09; n. e.]	131	61 (46,6)	7,59 [6,51; 11,86]	0,4586	0,87 [0,61; 1,25]

Studie/ Daten-schnitt / Sub-gruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
Nachbeobachtungsdauer: 100 Tage								
Gesamtpopulation								
Ethnizität								
hispanisch und lateinamerikanisch	38	24 (63,2)	4,63 [2,63; n. e.]	39	20 (51,3)	6,93 [2,07; n. e.]	0,8454	1,06 [0,58; 1,92]
nicht hispanisch und lateinamerikanisch	148	66 (44,6)	17,31 [8,38; n. e.]	145	36 (24,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0052	1,77 [1,18; 2,66]
Nicht berichtet	134	53 (39,6)	19,48 [12,65; n. e.]	136	57 (41,9)	11,93 [9,72; n. e.]	0,3788	0,84 [0,58; 1,23]
Geografische Region								
USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa	157	61 (38,9)	n. e. [16,76; n. e.]	155	33 (21,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0079	1,77 [1,16; 2,70]
Rest der Welt	163	82 (50,3)	11,60 [5,55; n. e.]	165	80 (48,5)	9,72 [6,93; 12,45]	0,6661	0,93 [0,68; 1,27]
Subpopulation D1								
PD-L1+ Status basierend auf einem Grenzwert von 1 %								
≥ 1 %	11	2 (18,2)	n. e. [4,21; n. e.]	10	7 (70,0)	3,48 [0,69; n. e.]	0,0105	0,16 [0,03; 0,78]
< 1 %	61	31 (50,8)	16,76 [5,55; n. e.]	60	19 (31,7)	n. e. [14,00; n. e.]	0,0631	1,71 [0,97; 3,03]
Nicht berichtet	2	1 (50,0)	Nicht berechenbar	1	0 (0,0)	Nicht berechenbar	–	Nicht berechenbar

Studie/ Daten-schnitt / Sub-gruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
Vorausgegangene Nephrektomie								
Nein	11	10 (90,9)	2,79 [1,38; 5,55]	12	4 (33,3)	n. e. [1,38; n. e.]	0,0128	4,06 [1,25; 13,18]
Ja	63	24 (38,1 %)	n. e. [16,76; n. e.]	59	22 (37,3)	17,97 [12,45; n. e.]	0,7258	0,90 [0,50; 1,61]
Subpopulation D2								
Ethnizität								
hispanisch und lateinamerikanisch	31	20 (64,5)	4,63 [1,94; n. e.]	26	13 (50,0)	6,93 [2,07; n. e.]	0,6198	1,19 [0,59; 2,40]
nicht hispanisch und lateinameri-kanisch	105	49 (46,7)	n. e. [6,47; n. e.]	113	28 (24,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0096	1,83 [1,15; 2,92]
Nicht berichtet	110	40 (36,4)	n. e. [16,56; n. e.]	110	46 (41,8)	11,86 [8,44; n. e.]	0,1992	0,76 [0,49; 1,16]
Geografische Region								
USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa	118	48 (40,7)	n. e. [12,65; n. e.]	118	26 (22,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0195	1,76 [1,09; 2,83]
Rest der Welt	128	61 (47,7)	11,60 [5,49; n. e.]	131	61 (46,6)	9,72 [6,90; 11,93]	0,6484	0,92 [0,64; 1,31]

[1]: Median und 95 % KI wurden mittels eines unstratifizierten Produkt-Limit-Schätzer-Überlebensmodell geschätzt.

[2]: Der P-Wert basiert auf einem unstratifizierten Log-Rank-Test

[3]: Die Hazard Ratio basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate) und war relativ zur Sunitinib-Gruppe mit < 1 zugunsten der Cabozantinib + Nivolumab-Gruppe.

Abkürzungen: ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; n.e.: nicht erreicht.

Tabelle 4-196: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Gastrointestinale UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie/ Daten-schnitt / Sub-gruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
CheckMate 9ER (CA2099ER)								
Datenschnitt vom 30.03.2020								
Nachbeobachtungsdauer: 30 Tage								
Gesamtpopulation								
Ethnische Zugehörigkeit								
Weiß	264	176 (66,7)	4,93 [4,01; 6,11]	259	117 (45,2)	8,21 [5,98; 15,70]	0,0108	1,35 [1,07; 1,71]
Nicht-weiß	56	30 (53,6)	8,28 [4,76; n. e.]	60	33 (55,0)	6,18 [2,56; 14,03]	0,2133	0,73 [0,44; 1,20]
Nicht berichtet	0	0 (0,0)	Nicht berechenbar	1	1 (100,0)	Nicht berechenbar	–	Nicht berechenbar
Nachbeobachtungsdauer: 100 Tage								
Gesamtpopulation								
Ethnische Zugehörigkeit								
Weiß	264	176 (66,7)	5,09 [4,11; 6,28]	259	118 (45,6)	11,37 [6,97; n. e.]	0,0027	1,43 [1,13; 1,80]
Nicht-weiß	56	31 (55,4)	8,28 [4,40; n. e.]	60	33 (55,0)	6,18 [2,56; n. e.]	0,3984	0,81 [0,49; 1,32]
Nicht berichtet	0	0 (0,0)	Nicht berechenbar	1	1 (100,0)	Nicht berechenbar	–	Nicht berechenbar

[1]: Median und 95 % KI wurden mittels eines unstratifizierten Produkt-Limit-Schätzer-Überlebensmodell geschätzt.
[2]: Der P-Wert basiert auf einem unstratifizierten Log-Rank-Test

Studie/ Datenschnitt / Subgruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
[3]: Die Hazard Ratio basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate) und war relativ zur Sunitinib-Gruppe mit < 1 zugunsten der Cabozantinib + Nivolumab-Gruppe.								
Abkürzungen: ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; n.e.: nicht erreicht.								

Tabelle 4-197: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Hepatische UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie/ Datenschnitt / Subgruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
CheckMate 9ER (CA2099ER)								
Datenschnitt vom 30.03.2020								
Nachbeobachtungsdauer: 30 Tage								
Gesamtpopulation								
Geschlecht								
Männlich	247	110 (44,5)	n. e. [8,74; n. e.]	227	51 (22,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	< 0,0001	2,12 [1,52; 2,95]
Weiblich	73	31 (42,5)	n. e. [6,44; n. e.]	93	32 (34,4)	n. e. [11,33; n. e.]	0,6799	1,11 [0,68; 1,82]
Knochenmetastasen								
Nein	242	106 (43,8)	n. e. [9,66; n. e.]	251	73 (29,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0067	1,51 [1,12; 2,03]
Ja	78	35 (44,9)	n. e. [3,29; n. e.]	69	10 (14,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0005	3,24 [1,60; 6,55]

Studie/ Daten-schnitt / Sub-gruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
Zeit von der Erstdiagnose bis zur Randomisierung								
< 1 Jahr	208	99 (47,6)	12,39 [4,63; n. e.]	210	45 (21,4)	n. e. [18,89; n. e.]	< 0,0001	2,38 [1,68; 3,39]
≥ 1 Jahr	111	42 (37,8)	n. e. [15,47; n. e.]	108	37 (34,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,9546	1,01 [0,65; 1,58]
Nicht berichtet	1	0 (0,0)	Nicht berechenbar	2	1 (50,0)	Nicht berechenbar	–	Nicht berechenbar
Subpopulation D1								
Zeit von der Erstdiagnose bis zur Randomisierung								
< 1 Jahr	14	10 (71,4)	2,68 [1,22; n. e.]	19	4 (21,1)	n. e. [8,28; n. e.]	0,0025	5,08 [1,58; 16,33]
≥ 1 Jahr	60	22 (36,7)	n. e. [9,69; n. e.]	50	20 (40,0)	n. e. [2,99; n. e.]	0,5825	0,84 [0,46; 1,54]
Nicht berichtet	0	0 (0,0)	Nicht berechenbar	2	1 (50,0)	Nicht berechenbar	–	Nicht berechenbar
Subpopulation D2								
Knochenmetastasen								
Nein	189	82 (43,4)	20,30 [8,31; n. e.]	187	50 (26,7)	n. e. [18,89; n. e.]	0,0084	1,60 [1,12; 2,28]
Ja	57	27 (47,4)	15,47 [2,76; n. e.]	62	8 (12,9)	n. e. [13,63; n. e.]	0,0002	3,94 [1,79; 8,70]

Studie/ Daten-schnitt / Sub-gruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
Nachbeobachtungsdauer: 100 Tage								
Gesamtpopulation								
Geschlecht								
Männlich	247	110 (44,5)	n. e. [9,66; n. e.]	227	52 (22,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	< 0,0001	2,15 [1,55; 2,99]
Weiblich	73	32 (43,8)	n. e. [4,63; n. e.]	93	34 (36,6)	n. e. [11,33; n. e.]	0,6582	1,11 [0,69; 1,80]
Zeit von der Erstdiagnose bis zur Randomisierung								
< 1 Jahr	208	100 (48,1 %)	17,87 [4,63; n. e.]	210	48 (22,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	< 0,0001	2,36 [1,67; 3,34]
≥ 1 Jahr	111	42 (37,8 %)	n. e. [15,47; n. e.]	108	37 (34,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,8873	1,03 [0,66; 1,61]
Nicht berichtet	1	0 (0,0)	Nicht berechenbar	2	1 (50,0)	Nicht berechenbar	–	Nicht berechenbar
Subpopulation D1								
Zeit von der Erstdiagnose bis zur Randomisierung								
< 1 Jahr	14	10 (71,4)	2,68 [1,22; n. e.]	19	4 (21,1)	n. e. [8,28; n. e.]	0,0020	5,24 [1,63; 16,88]
≥ 1 Jahr	60	22 (36,7)	n. e. [9,69; n. e.]	50	20 (40,0)	n. e. [2,99; n. e.]	0,5967	0,85 [0,46; 1,55]
Nicht berichtet	0	0 (0,0)	Nicht berechenbar	2	1 (50,0)	Nicht berechenbar	–	Nicht berechenbar

[1]: Median und 95 % KI wurden mittels eines unstratifizierten Produkt-Limit-Schätzer-Überlebensmodell geschätzt.
[2]: Der P-Wert basiert auf einem unstratifizierten Log-Rank-Test

Studie/ Datenschnitt / Subgruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
[3]: Die Hazard Ratio basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate) und war relativ zur Sunitinib-Gruppe mit < 1 zugunsten der Cabozantinib + Nivolumab-Gruppe.								
Abkürzungen: ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; n.e.: nicht erreicht.								

Tabelle 4-198: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Schwere hepatische UE (mit CTCAE-Grad ≥ 3) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie/ Datenschnitt / Subgruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
CheckMate 9ER (CA2099ER)								
Datenschnitt vom 30.03.2020								
Nachbeobachtungsdauer: 30 Tage								
Gesamtpopulation								
Korrigiertes Kalzium								
≤ 10 mg/dl	247	29 (11,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	241	8 (3,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0016	3,29 [1,50; 7,19]
> 10 mg/dl	58	6 (10,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	68	7 (10,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,7952	0,86 [0,29; 2,58]
Nicht berichtet	15	1 (6,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	11	2 (18,2)	n. e. [1,64; n. e.]	0,3666	0,35 [0,03; 3,84]
[1]: Median und 95 % KI wurden mittels eines unstratifizierten Produkt-Limit-Schätzer-Überlebensmodell geschätzt. [2]: Der P-Wert basiert auf einem unstratifizierten Log-Rank-Test								

Studie/ Datenschnitt / Subgruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
[3]: Die Hazard Ratio basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate) und war relativ zur Sunitinib-Gruppe mit < 1 zugunsten der Cabozantinib + Nivolumab-Gruppe.								
Abkürzungen: ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; n.e.: nicht erreicht.								

Tabelle 4-199: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Dermale UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie/ Datenschnitt / Subgruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
CheckMate 9ER (CA2099ER)								
Datenschnitt vom 30.03.2020								
Nachbeobachtungsdauer: 30 Tage								
Gesamtpopulation								
Karnofsky Performance Status								
100 – 90	254	170 (66,9)	2,50 [2,10; 4,01]	237	131 (55,3)	5,06 [3,58; 7,36]	0,0383	1,27 [1,01; 1,60]
< 90	66	46 (69,7)	2,83 [1,87; 4,44]	83	28 (33,7)	n. e. [5,98; n. e.]	0,0003	2,32 [1,45; 3,71]

Studie/ Daten-schnitt / Sub-gruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
Thrombozytenzahl zu Studienbeginn								
≤ ULN	275	190 (69,1)	2,53 [2,10; 3,55]	280	144 (51,4)	5,88 [4,14; 7,56]	0,0009	1,44 [1,16; 1,79]
> ULN	43	25 (58,1)	3,02 [1,74; n. e.]	39	14 (35,9)	10,41 [3,48; 15,77]	0,1137	1,70 [0,88; 3,28]
Nicht berichtet	2	1 (50,0)	Nicht berechenbar	1	1 (100,0)	Nicht berechenbar	–	Nicht berechenbar
Subpopulation D1								
Vorausgegangene Strahlentherapie								
Nein	64	49 (76,6)	2,17 [1,41; 3,25]	65	38 (58,5)	6,24 [3,25; 11,10]	0,0247	1,62 [1,06; 2,48]
Ja	10	6 (60,0)	3,78 [1,41; n. e.]	6	5 (83,3)	0,79 [0,30; n. e.]	0,0931	0,37 [0,11; 1,23]
Subpopulation D2								
Karnofsky Performance Status								
100 – 90	187	121 (64,7)	2,79 [2,07; 4,50]	179	93 (52,0)	4,86 [3,55; 8,31]	0,0749	1,28 [0,98; 1,68]
< 90	59	40 (67,8)	2,99 [1,87; 4,70]	70	23 (32,9)	9,69 [5,98; n. e.]	0,0012	2,28 [1,36; 3,81]

Studie/ Daten-schnitt / Sub-gruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
Thrombozytenzahl zu Studienbeginn								
≤ ULN	201	135 (67,2)	2,83 [2,10; 4,40]	210	101 (48,1)	5,98 [3,98; 11,60]	0,0032	1,47 [1,14; 1,91]
> ULN	43	25 (58,1)	3,02 [1,74; n. e.]	38	14 (36,8)	10,41 [3,48; 15,77]	0,1317	1,66 [0,86; 3,20]
Nicht berichtet	2	1 (50,0)	Nicht berechenbar	1	1 (100,0)	Nicht berechenbar	–	Nicht berechenbar
Nachbeobachtungsdauer: 100 Tage								
Gesamtpopulation								
Karnofsky Performance Status								
100 – 90	254	170 (66,9)	2,50 [2,10; 4,01]	237	134 (56,5)	5,78 [3,98; 8,05]	0,0217	1,31 [1,04; 1,64]
< 90	66	46 (69,7)	2,83 [1,87; 4,44]	83	28 (33,7)	n. e. [6,51; n. e.]	< 0,0001	2,49 [1,56; 3,99]
Thrombozytenzahl zu Studienbeginn								
≤ ULN	275	190 (69,1)	2,53 [2,10; 3,78]	280	146 (52,1)	6,31 [4,73; 9,69]	0,0002	1,50 [1,21; 1,86]
> ULN	43	25 (58,1)	3,02 [1,74; n. e.]	39	15 (38,5)	11,83 [3,58; n. e.]	0,1122	1,68 [0,88; 3,20]
Nicht berichtet	2	1 (50,0)	Nicht berechenbar	1	1 (100,0)	Nicht berechenbar	–	Nicht berechenbar

Studie/ Daten-schnitt / Sub-gruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
Subpopulation D1								
Vorausgegangene Strahlentherapie								
Nein	64	49 (76,6)	2,17 [1,41; 3,25]	65	39 (60,0)	7,10 [3,35; 11,10]	0,0185	1,65 [1,08; 2,52]
Ja	10	6 (60,0)	4,98 [1,41; n. e.]	6	5 (83,3)	0,79 [0,30; n. e.]	0,0825	0,36 [0,11; 1,20]
Subpopulation D2								
Karnofsky Performance Status								
100 – 90	187	121 (64,7)	2,83 [2,07; 4,50]	179	95 (53,1)	5,55 [3,84; 11,83]	0,0389	1,33 [1,02; 1,74]
< 90	59	40 (67,8)	2,99 [1,87; 4,70]	70	23 (32,9)	n. e. [6,05; n. e.]	0,0005	2,43 [1,45; 4,07]
Thrombozytenzahl zu Studienbeginn								
≤ ULN	201	135 (67,2)	2,83 [2,10; 4,40]	210	102 (48,6)	6,51 [4,86; 17,18]	0,0009	1,55 [1,19; 2,00]
> ULN	43	25 (58,1)	3,02 [1,74; n. e.]	38	15 (39,5)	11,83 [3,58; n. e.]	0,1296	1,64 [0,86; 3,12]
Nicht berichtet	2	1 (50,0)	Nicht berechenbar	1	1 (100,0)	Nicht berechenbar	–	Nicht berechenbar

[1]: Median und 95 % KI wurden mittels eines unstratifizierten Produkt-Limit-Schätzer-Überlebensmodell geschätzt.

[2]: Der P-Wert basiert auf einem unstratifizierten Log-Rank-Test

[3]: Die Hazard Ratio basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate) und war relativ zur Sunitinib-Gruppe mit < 1 zugunsten der Cabozantinib + Nivolumab-Gruppe.

Abkürzungen: ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; n.e.: nicht erreicht.

Tabelle 4-200: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Schwere Dermale UE (CTCAE-Grad ≥ 3) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie/ Daten-schnitt / Sub-gruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
CheckMate 9ER (CA2099ER)								
Datenschnitt vom 30.03.2020								
Nachbeobachtungsdauer: 100 Tage								
Subpopulation D2								
Zeit von der Erstdiagnose bis zur Randomisierung								
< 1 Jahr	194	22 (11,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	191	8 (4,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0191	2,55 [1,13; 5,74]
≥ 1 Jahr	51	4 (7,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	58	7 (12,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,2785	0,51 [0,15; 1,76]
Nicht berichtet	1	0 (0,0)	Nicht berechenbar	0	0 (0,0)	Nicht berechenbar	–	Nicht berechenbar

[1]: Median und 95 % KI wurden mittels eines unstratifizierten Produkt-Limit-Schätzer-Überlebensmodell geschätzt.

[2]: Der P-Wert basiert auf einem unstratifizierten Log-Rank-Test

[3]: Die Hazard Ratio basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate) und war relativ zur Sunitinib-Gruppe mit < 1 zugunsten der Cabozantinib + Nivolumab-Gruppe.

Abkürzungen: ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; n.e.: nicht erreicht.

Tabelle 4-201: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Diarrhoe/Kolitis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie/ Daten-schnitt / Sub-gruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
CheckMate 9ER (CA2099ER)								
Datenschnitt vom 30.03.2020								
Nachbeobachtungsdauer: 30 Tage								
Gesamtpopulation								
Ethnische Zugehörigkeit								
Weiß	264	176 (66,7)	4,93 [4,01; 6,11]	259	117 (45,2)	8,21 [5,98; 15,70]	0,0108	1,35 [1,07; 1,71]
Nicht-weiß	56	30 (53,6)	8,28 [4,76; n. e.]	60	33 (55,0)	6,18 [2,56; 14,03]	0,1961	0,72 [0,44; 1,18]
Nicht berichtet	0	0 (0,0)	Nicht berechenbar	1	1 (100,0)	Nicht berechenbar	–	Nicht berechenbar
Subpopulation D1								
Geografische Region								
USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa	39	32 (82,1)	2,27 [1,61; 6,18]	37	16 (43,2)	11,37 [3,48; n. e.]	0,0043	2,34 [1,28; 4,26]
Rest der Welt	35	21 (60,0)	8,54 [2,66; 17,41]	34	19 (55,9)	5,13 [2,99; n. e.]	0,8998	0,96 [0,52; 1,79]

Studie/ Daten-schnitt / Sub-gruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
Nachbeobachtungsdauer: 100 Tage								
Gesamtpopulation								
Ethnische Zugehörigkeit								
Weiß	264	176 (66,7)	5,09 [4,11; 6,28]	259	118 (45,6)	11,37 [6,97; n. e.]	0,0027	1,43 [1,13; 1,80]
Nicht-weiß	56	31 (55,4)	8,28 [4,40; n. e.]	60	33 (55,0)	6,18 [2,56; n. e.]	0,3724	0,80 [0,49; 1,31]
Nicht berichtet	0	0 (0,0)	Nicht berechenbar	1	1 (100,0)	Nicht berechenbar	–	Nicht berechenbar
Subpopulation D1								
Geografische Region								
USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa	39	32 (82,1)	2,27 [1,61; 6,18]	37	17 (45,9)	n. e. [3,71; n. e.]	0,0035	2,35 [1,30; 4,23]
Rest der Welt	35	21 (60,0)	8,54 [2,66; 17,41]	34	19 (55,9)	5,13 [2,99; n. e.]	0,9540	0,98 [0,53; 1,83]

[1]: Median und 95 % KI wurden mittels eines unstratifizierten Produkt-Limit-Schätzer-Überlebensmodell geschätzt.

[2]: Der P-Wert basiert auf einem unstratifizierten Log-Rank-Test

[3]: Die Hazard Ratio basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate) und war relativ zur Sunitinib-Gruppe mit < 1 zugunsten der Cabozantinib + Nivolumab-Gruppe.

Abkürzungen: ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; n.e.: nicht erreicht.

Tabelle 4-202: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Hepatitis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie/ Daten-schnitt / Sub-gruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
CheckMate 9ER (CA2099ER)								
Datenschnitt vom 30.03.2020								
Nachbeobachtungsdauer: 30 Tage								
Gesamtpopulation								
Geschlecht								
Männlich	247	99 (40,1)	n. e. [15,47; n. e.]	227	42 (18,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	< 0,0001	2,25 [1,57; 3,23]
Weiblich	73	24 (32,9)	n. e. [17,87; n. e.]	93	26 (28,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,9959	1,00 [0,57; 1,74]
Zeit von der Erstdiagnose bis zur Randomisierung								
< 1 Jahr	208	87 (41,8)	20,30 [10,55; n. e.]	210	35 (16,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	< 0,0001	2,58 [1,74; 3,82]
≥ 1 Jahr	111	36 (32,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	108	33 (30,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,8145	0,94 [0,59; 1,52]
Nicht berichtet	1	0 (0,0)	Nicht berechenbar	2	0 (0,0)	Nicht berechenbar	–	Nicht berechenbar
Subpopulation D1								
Geschlecht								
Männlich	56	25 (44,6)	n. e. [3,94; n. e.]	48	13 (27,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0737	1,83 [0,94; 3,58]
Weiblich	18	5 (27,8)	n. e. [4,63; n. e.]	23	10 (43,5)	n. e. [0,76; n. e.]	0,2344	0,52 [0,18; 1,54]

Studie/ Daten-schnitt / Sub-gruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
Zeit von der Erstdiagnose bis zur Randomisierung								
< 1 Jahr	14	9 (64,3)	3,09 [1,22; n. e.]	19	4 (21,1)	n. e. [9,66; n. e.]	0,0081	4,34 [1,33; 14,17]
≥ 1 Jahr	60	21 (35,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	50	19 (38,0)	n. e. [2,99; n. e.]	0,5520	0,83 [0,44; 1,54]
Nicht berichtet	0	0 (0,0)	Nicht berechenbar	2	0 (0,0)	Nicht berechenbar	–	Nicht berechenbar
Nachbeobachtungsdauer: 100 Tage								
Gesamtpopulation								
Geschlecht								
Männlich	247	99 (40,1)	n. e. [20,30; n. e.]	227	44 (19,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	< 0,0001	2,24 [1,57; 3,19]
Weiblich	73	25 (34,2)	n. e. [17,87; n. e.]	93	28 (30,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,9877	1,00 [0,58; 1,72]
Zeit von der Erstdiagnose bis zur Randomisierung								
< 1 Jahr	208	88 (42,3)	20,30 [10,55; n. e.]	210	39 (18,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	< 0,0001	2,47 [1,69; 3,60]
≥ 1 Jahr	111	36 (32,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	108	33 (30,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,8783	0,96 [0,60; 1,55]
Nicht berichtet	1	0 (0,0)	Nicht berechenbar	2	0 (0,0)	Nicht berechenbar	–	Nicht berechenbar

Studie/ Daten-schnitt / Sub-gruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
Subpopulation D1								
Zeit von der Erstdiagnose bis zur Randomisierung								
< 1 Jahr	14	9 (64,3)	3,09 [1,22; n. e.]	19	4 (21,1)	n. e. [9,66; n. e.]	0,0065	4,51 [1,38; 14,77]
≥ 1 Jahr	60	21 (35,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	50	19 (38,0)	n. e. [2,99; n. e.]	0,5681	0,83 [0,45; 1,55]
Nicht berichtet	0	0 (0,0)	Nicht berechenbar	2	0 (0,0)	Nicht berechenbar	–	Nicht berechenbar

[1]: Median und 95 % KI wurden mittels eines unstratifizierten Produkt-Limit-Schätzer-Überlebensmodell geschätzt.

[2]: Der P-Wert basiert auf einem unstratifizierten Log-Rank-Test

[3]: Die Hazard Ratio basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate) und war relativ zur Sunitinib-Gruppe mit < 1 zugunsten der Cabozantinib + Nivolumab-Gruppe.

Abkürzungen: ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; n.e.: nicht erreicht.

Tabelle 4-203: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Schilddrüsenunterfunktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie/ Daten-schnitt / Sub-gruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
CheckMate 9ER (CA2099ER)								
Datenschnitt vom 30.03.2020								
Nachbeobachtungsdauer: 100 Tage								
Gesamtpopulation								
Geografische Region								
USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa	157	46 (29,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	155	28 (18,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,1100	1,47 [0,92; 2,35]
Rest der Welt	163	63 (38,7)	n. e. [14,26; n. e.]	165	68 (41,2)	12,45 [9,69; n. e.]	0,2073	0,80 [0,57; 1,13]
Subpopulation D2								
Geografische Region								
USA / Kanada / Westeuropa /Nordeuropa	118	39 (33,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	118	21 (17,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0473	1,70 [1,00; 2,89]
Rest der Welt	128	50 (39,1)	n. e. [11,60; n. e.]	131	52 (39,7)	11,86 [7,59; n. e.]	0,4059	0,85 [0,57; 1,25]

[1]: Median und 95 % KI wurden mittels eines unstratifizierten Produkt-Limit-Schätzer-Überlebensmodell geschätzt.

[2]: Der P-Wert basiert auf einem unstratifizierten Log-Rank-Test

[3]: Die Hazard Ratio basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate) und war relativ zur Sunitinib-Gruppe mit < 1 zugunsten der Cabozantinib + Nivolumab-Gruppe.

Abkürzungen: ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; n.e.: nicht erreicht.

Tabelle 4-204: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Schilddrüsenunterfunktion / Thyreoiditis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie/ Daten-schnitt / Sub-gruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
CheckMate 9ER (CA2099ER)								
Datenschnitt vom 30.03.2020								
Nachbeobachtungsdauer: 100 Tage								
Gesamtpopulation								
Ethnizität								
hispanisch und lateinamerikanisch	38	21 (55,3)	7,39 [4,11; n. e.]	39	16 (41,0)	16,56 [6,90; n. e.]	0,6933	1,14 [0,59; 2,19]
nicht hispanisch und lateinameri-kanisch	148	49 (33,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	145	29 (20,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0744	1,52 [0,96; 2,40]
Nicht berichtet	134	40 (29,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	136	51 (37,5)	15,18 [11,30; n. e.]	0,0714	0,68 [0,45; 1,03]
[1]: Median und 95 % KI wurden mittels eines unstratifizierten Produkt-Limit-Schätzer-Überlebensmodell geschätzt.								
[2]: Der P-Wert basiert auf einem unstratifizierten Log-Rank-Test								
[3]: Die Hazard Ratio basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate) und war relativ zur Sunitinib-Gruppe mit < 1 zugunsten der Cabozantinib + Nivolumab-Gruppe.								
Abkürzungen: ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; n.e.: nicht erreicht.								

Tabelle 4-205: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Nephritis und Nierenfunktionsstörung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie/ Daten-schnitt / Sub-gruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
CheckMate 9ER (CA2099ER)								
Nachbeobachtungsdauer: 30 Tage								
Gesamtpopulation								
Datenschnitt vom 30.03.2020								
Korrigiertes Kalzium								
≤ 10 mg/dl	247	50 (20,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	241	39 (16,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,7638	1,07 [0,70; 1,62]
> 10 mg/dl	58	3 (5,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	68	12 (17,6)	n. e. [18,17; n. e.]	0,0074	0,20 [0,06; 0,73]
Nicht berichtet	15	5 (33,3)	n. e. [7,89; n. e.]	11	1 (9,1)	n. e. [2,50; n. e.]	0,7691	1,40 [0,14; 13,64]
Subpopulation D2								
Korrigiertes Kalzium								
≤ 10 mg/dl	180	37 (20,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	180	30 (16,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,9780	0,99 [0,61; 1,61]
> 10 mg/dl	56	3 (5,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	61	11 (18,0)	n. e. [18,17; n. e.]	0,0088	0,21 [0,06; 0,75]
Nicht berichtet	10	3 (30,0)	n. e. [7,46; n. e.]	8	1 (12,5)	n. e. [2,50; n. e.]	0,9489	1,08 [0,10; 12,06]

Studie/ Datenschnitt / Subgruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
Nachbeobachtungsdauer: 100 Tage								
Gesamtpopulation								
Korrigiertes Kalzium								
≤ 10 mg/dl	247	51 (20,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	241	40 (16,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,5876	1,12 [0,74; 1,70]
> 10 mg/dl	58	3 (5,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	68	12 (17,6)	n. e. [18,17; n. e.]	0,0119	0,22 [0,06; 0,80]
Nicht berichtet	15	5 (33,3)	n. e. [7,89; n. e.]	11	1 (9,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,6596	1,66 [0,17; 16,03]
Subpopulation D2								
Datenschnitt vom 30.03.2020								
Korrigiertes Kalzium								
≤ 10 mg/dl	180	38 (21,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	180	31 (17,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,8352	1,05 [0,65; 1,69]
> 10 mg/dl	56	3 (5,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	61	11 (18,0)	n. e. [18,17; n. e.]	0,0126	0,22 [0,06; 0,81]
Nicht berichtet	10	3 (30,0 %)	n. e. [7,46; n. e.]	8	1 (12,5)	n. e. [2,50; n. e.]	0,9176	1,14 [0,10; 12,76]

[1]: Median und 95 % KI wurden mittels eines unstratifizierten Produkt-Limit-Schätzer-Überlebensmodell geschätzt.

[2]: Der P-Wert basiert auf einem unstratifizierten Log-Rank-Test

[3]: Die Hazard Ratio basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate) und war relativ zur Sunitinib-Gruppe mit < 1 zugunsten der Cabozantinib + Nivolumab-Gruppe.

Abkürzungen: ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; n.e.: nicht erreicht.

Tabelle 4-206: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Ausschlag aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie/ Daten-schnitt / Sub-gruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
CheckMate 9ER (CA2099ER)								
Datenschnitt vom 30.03.2020								
Nachbeobachtungsdauer: 30 Tage								
Gesamtpopulation								
Geschlecht								
Männlich	247	86 (34,8)	n. e. [21,22; n. e.]	227	39 (17,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0006	1,92 [1,31; 2,80]
Weiblich	73	29 (39,7)	n. e. [7,56; n. e.]	93	5 (5,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	< 0,0001	7,97 [3,09; 20,60]
Subpopulation D2								
Geschlecht								
Männlich	191	62 (32,5)	n. e. [21,22; n. e.]	179	31 (17,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0098	1,76 [1,14; 2,71]
Weiblich	55	21 (38,2)	n. e. [5,36; n. e.]	70	5 (7,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	< 0,0001	5,69 [2,15; 15,11]

Studie/ Daten-schnitt / Sub-gruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
Nachbeobachtungsdauer: 100 Tage								
Gesamtpopulation								
Geschlecht								
Männlich	247	87 (35,2)	n. e. [21,22; n. e.]	227	40 (17,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0003	1,97 [1,36; 2,87]
Weiblich	73	29 (39,7)	n. e. [7,56; n. e.]	93	5 (5,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	<0,0001	8,49 [3,29; 21,94]
Subpopulation D2								
Geschlecht								
Männlich	191	63 (33,0)	n. e. [21,22; n. e.]	179	31 (17,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0038	1,87 [1,22; 2,88]
Weiblich	55	21 (38,2)	n. e. [5,36; n. e.]	70	5 (7,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	< 0,0001	6,03 [2,27; 15,99]

[1]: Median und 95 % KI wurden mittels eines unstratifizierten Produkt-Limit-Schätzer-Überlebensmodell geschätzt.

[2]: Der P-Wert basiert auf einem unstratifizierten Log-Rank-Test

[3]: Die Hazard Ratio basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate) und war relativ zur Sunitinib-Gruppe mit < 1 zugunsten der Cabozantinib + Nivolumab-Gruppe.

Abkürzungen: ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; n.e.: nicht erreicht.

Tabelle 4-207: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für UE nach SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie/ Datenschnitt / Subgruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
CheckMate 9ER (CA2099ER)								
Datenschnitt vom 30.03.2020								
Nachbeobachtungsdauer: 30 Tage								
Gesamtpopulation								
Alterskategorie 1								
< 65 Jahre	189	160 (84,7)	1,87 [1,25; 2,33]	206	156 (75,7)	0,77 [0,69; 1,61]	0,2946	0,89 [0,71; 1,10]
≥ 65 Jahre	131	107 (81,7)	1,87 [1,41; 2,60]	114	96 (84,2)	0,64 [0,49; 0,76]	0,0001	0,58 [0,44; 0,77]
Ethnische Zugehörigkeit								
Weiß	264	227 (86,0)	1,84 [1,41; 2,14]	259	195 (75,3)	0,72 [0,69; 1,48]	0,2250	0,89 [0,73; 1,07]
Nicht-weiß	56	40 (71,4)	2,45 [0,99; 4,90]	60	56 (93,3)	0,49 [0,43; 0,69]	< 0,0001	0,40 [0,26; 0,60]
Nicht berichtet	0	0 (0,0)	Nicht berechnet	1	1 (100,0)	Nicht berechnet	–	Nicht berechnet
Geografische Region								
USA / Kanada / Westeuropa /Nordeuropa	157	142 (90,4)	1,87 [1,41; 2,27]	155	117 (75,5)	0,72 [0,66; 1,61]	0,9164	0,98 [0,77; 1,26]
Rest der Welt	163	125 (76,7)	1,91 [1,18; 2,96]	165	135 (81,8)	0,66 [0,53; 0,82]	< 0,0001	0,60 [0,47; 0,77]

Studie/ Datenschnitt / Subgruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
Zeit von der Erstdiagnose bis zur Randomisierung								
< 1 Jahr	208	171 (82,2)	1,91 [1,35; 2,56]	210	158 (75,2)	0,72 [0,69; 1,48]	0,0936	0,83 [0,67; 1,03]
≥ 1 Jahr	111	95 (85,6)	1,77 [1,41; 2,33]	108	92 (85,2)	0,64 [0,49; 0,82]	0,0024	0,64 [0,48; 0,85]
Nicht berichtet	1	1 (100,0)	Nicht berechnet	2	2 (100,0)	Nicht berechnet	–	Nicht berechnet
Nachbeobachtungsdauer: 100 Tage								
Gesamtpopulation								
Alterskategorie 1								
< 65 Jahre	189	160 (84,7)	1,87 [1,25; 2,33]	206	158 (76,7)	0,77 [0,69; 1,61]	0,4289	0,91 [0,73; 1,14]
≥ 65 Jahre	131	108 (82,4)	1,87 [1,41; 2,60]	114	96 (84,2)	0,64 [0,49; 0,76]	0,0004	0,61 [0,46; 0,80]
Ethnische Zugehörigkeit								
Weiß	264	227 (86,0)	1,84 [1,41; 2,14]	259	197 (76,1)	0,72 [0,69; 1,48]	0,3722	0,91 [0,76; 1,11]
Nicht-weiß	56	41 (73,2)	2,45 [0,99; 4,76]	60	56 (93,3)	0,49 [0,43; 0,69]	< 0,0001	0,41 [0,27; 0,62]
Nicht berichtet	0	0 (0,0)	Nicht berechnet	1	1 (100,0)	Nicht berechnet	–	Nicht berechnet

Studie/ Datenschnitt / Subgruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
Geografische Region								
USA / Kanada / Westeuropa /Nordeuropa	157	142 (90,4)	1,87 [1,41; 2,27]	155	118 (76,1)	0,72 [0,66; 1,71]	0,9108	1,01 [0,79; 1,29]
Rest der Welt	163	126 (77,3)	1,91 [1,18; 2,96]	165	136 (82,4)	0,66 [0,53; 0,82]	0,0002	0,63 [0,49; 0,80]
Stadium bei Erstdiagnose								
Stadium IV	166	138 (83,1)	1,97 [1,41; 2,79]	167	123 (73,7)	0,82 [0,69; 1,87]	0,5303	0,92 [0,72; 1,18]
Nicht Stadium IV	148	124 (83,8)	1,68 [1,05; 2,33]	147	126 (85,7)	0,53 [0,49; 0,72]	0,0005	0,64 [0,50; 0,83]
Nicht berichtet	6	6 (100,0)	0,94 [0,10; 3,29]	6	5 (83,3)	1,33 [0,23; 11,07]	0,4449	1,64 [0,45; 5,92]
Zeit von der Erstdiagnose bis zur Randomisierung								
< 1 Jahr	208	172 (82,7)	1,91 [1,35; 2,56]	210	159 (75,7)	0,72 [0,69; 1,48]	0,2046	0,87 [0,70; 1,08]
≥ 1 Jahr	111	95 (85,6)	1,77 [1,41; 2,33]	108	93 (86,1)	0,64 [0,49; 0,82]	0,0032	0,65 [0,49; 0,87]
Nicht berichtet	1	1 (100,0)	Nicht berechnet	2	2 (100,0)	Nicht berechnet	–	Nicht berechnet

[1]: Median und 95 % KI wurden mittels eines unstratifizierten Produkt-Limit-Schätzer-Überlebensmodell geschätzt.

[2]: Der P-Wert basiert auf einem unstratifizierten Log-Rank-Test

[3]: Die Hazard Ratio basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate) und war relativ zur Sunitinib-Gruppe mit < 1 zugunsten der Cabozantinib + Nivolumab-Gruppe.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht.

Tabelle 4-208: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für SUE nach SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie/ Datenschnitt / Subgruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
CheckMate 9ER (CA2099ER)								
Datenschnitt vom 30.03.2020								
Nachbeobachtungsdauer: 30 Tage								
Gesamtpopulation								
Zeit von der Erstdiagnose bis zur Randomisierung								
< 1 Jahr	208	18 (8,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	210	9 (4,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,2856	1,55 [0,69; 3,46]
≥ 1 Jahr	111	14 (12,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	108	5 (4,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,1121	2,24 [0,81; 6,23]
Nicht berichtet	1	1 (100,0)	Nicht berechnet	2	0 (0,0)	Nicht berechnet	–	Nicht berechnet

[1]: Median und 95 % KI wurden mittels eines unstratifizierten Produkt-Limit-Schätzer-Überlebensmodell geschätzt.

[2]: Der P-Wert basiert auf einem unstratifizierten Log-Rank-Test

[3]: Die Hazard Ratio basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate) und war relativ zur Sunitinib-Gruppe mit < 1 zugunsten der Cabozantinib + Nivolumab-Gruppe.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht.

Tabelle 4-209: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für UE nach SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie/ Datenschnitt / Subgruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
CheckMate 9ER (CA2099ER)								
Datenschnitt vom 30.03.2020								
Nachbeobachtungsdauer: 30 Tage								
Subpopulation D2								
Vorausgegangene Nephrektomie								
Nein	89	25 (28,1)	n. e. [17,08; n. e.]	79	29 (36,7)	16,56 [8,31; n. e.]	0,0266	0,54 [0,32; 0,94]
Ja	157	37 (23,6)	26,15 [26,15; n. e.]	170	83 (48,8)	7,59 [4,17; 12,42]	<0,0001	0,30 [0,20; 0,44]
Nachbeobachtungsdauer: 100 Tage								
Gesamtpopulation								
Absolute Neutrophilenzahl								
≤ ULN	298	80 (26,8)	26,15 [26,15; n. e.]	295	146 (49,5)	9,82 [7,49; 25,76]	<0,0001	0,38 [0,29; 0,50]
> ULN	20	6 (30,0)	n. e. [3,48; n. e.]	25	4 (16,0)	n. e. [4,14; n. e.]	0,4838	1,57 [0,44; 5,59]
Nicht berichtet	2	1 (50,0)	Nicht berechnet	0	0 (0,0)	Nicht berechnet	–	Nicht berechnet

Studie/ Datenschnitt / Subgruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
Vorausgegangene Strahlentherapie								
Nein	274	73 (26,6)	26,15 [26,15; n. e.]	276	138 (50,0)	8,97 [6,21; 16,56]	<0,0001	0,36 [0,27; 0,49]
Ja	46	14 (30,4)	n. e. [12,45; n. e.]	44	12 (27,3)	n. e. [10,18; n. e.]	0,8013	0,90 [0,42; 1,97]
Subpopulation D2								
Vorausgegangene Strahlentherapie								
Nein	210	53 (25,2)	26,15 [26,15; n. e.]	211	105 (49,8)	8,64 [5,49; 16,56]	<0,0001	0,33 [0,24; 0,47]
Ja	36	11 (30,6)	n. e. [12,45; n. e.]	38	10 (26,3)	n. e. [8,12; n. e.]	0,8443	0,92 [0,39; 2,18]
Vorausgegangene Nephrektomie								
Nein	89	26 (29,2)	n. e. [17,08; n. e.]	79	31 (39,2)	16,56 [8,31; n. e.]	0,0319	0,56 [0,33; 0,96]
Ja	157	38 (24,2)	26,15 [26,15; n. e.]	170	84 (49,4)	8,97 [4,86; 25,76]	<0,0001	0,31 [0,21; 0,46]

[1]: Median und 95 % KI wurden mittels eines unstratifizierten Produkt-Limit-Schätzer-Überlebensmodell geschätzt.

[2]: Der P-Wert basiert auf einem unstratifizierten Log-Rank-Test

[3]: Die Hazard Ratio basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate) und war relativ zur Sunitinib-Gruppe mit < 1 zugunsten der Cabozantinib + Nivolumab-Gruppe.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht.

Tabelle 4-210: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Schwere UE (mit CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie/ Datenschnitt / Subgruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
CheckMate 9ER (CA2099ER)								
Datenschnitt vom 30.03.2020								
Nachbeobachtungsdauer: 30 Tage								
Gesamtpopulation								
Datenschnitt vom 30.03.2020								
Vorausgegangene Nephrektomie								
Nein	100	7 (7,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	91	4 (4,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,6572	1,32 [0,38; 4,55]
Ja	220	3 (1,4)	n. e. [26,25; n. e.]	229	36 (15,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	< 0,0001	0,07 [0,02; 0,22]
Subpopulation D2								
Vorausgegangene Nephrektomie								
Nein	89	7 (7,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	79	4 (5,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,6938	1,28 [0,37; 4,41]
Ja	157	3 (1,9)	26,25 [26,25; n. e.]	170	29 (17,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	< 0,0001	0,08 [0,03; 0,28]

Studie/ Datenschnitt / Subgruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
Nachbeobachtungsdauer: 100 Tage								
Gesamtpopulation								
Vorausgegangene Nephrektomie								
Nein	100	8 (8,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	91	5 (5,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,6793	1,27 [0,41; 3,90]
Ja	220	4 (1,8)	n. e. [26,25; n. e.]	229	37 (16,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	< 0,0001	0,09 [0,03; 0,25]
Subpopulation D2								
Vorausgegangene Nephrektomie								
Nein	89	8 (9,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	79	5 (6,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,7230	1,23 [0,40; 3,77]
Ja	157	4 (2,5)	n. e. [26,25; n. e.]	170	30 (17,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	< 0,0001	0,11 [0,04; 0,31]

[1]: Median und 95 % KI wurden mittels eines unstratifizierten Produkt-Limit-Schätzer-Überlebensmodell geschätzt.

[2]: Der P-Wert basiert auf einem unstratifizierten Log-Rank-Test

[3]: Die Hazard Ratio basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate) und war relativ zur Sunitinib-Gruppe mit < 1 zugunsten der Cabozantinib + Nivolumab-Gruppe.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht.

Tabelle 4-211: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für UE nach SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie/ Datenschnitt / Subgruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
CheckMate 9ER (CA2099ER)								
Datenschnitt vom 30.03.2020								
Nachbeobachtungsdauer: 30 Tage								
Gesamtpopulation								
Geografische Region								
USA / Kanada / Westeuropa /Nordeuropa	157	112 (71,3)	2,56 [1,48; 4,07]	155	104 (67,1)	2,14 [1,41; 4,63]	0,8962	0,98 [0,75; 1,28]
Rest der Welt	163	109 (66,9)	3,25 [2,33; 4,80]	165	125 (75,8)	0,85 [0,69; 1,64]	< 0,0001	0,59 [0,46; 0,77]
Karnofsky Performance Status								
100 - 90	254	173 (68,1)	3,35 [2,33; 4,57]	237	178 (75,1)	1,51 [0,82; 2,10]	0,0003	0,68 [0,55; 0,84]
< 90	66	48 (72,7)	2,43 [0,72; 4,07]	83	51 (61,4)	1,91 [0,79; 4,63]	0,5765	1,12 [0,75; 1,66]
Subpopulation D2								
Geografische Region								
USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa	118	83 (70,3)	3,02 [1,45; 5,19]	118	73 (61,9)	2,83 [1,51; 5,52]	0,8624	1,03 [0,75; 1,41]
Rest der Welt	128	82 (64,1)	3,25 [2,33; 7,39]	131	99 (75,6)	0,79 [0,62; 1,68]	< 0,0001	0,56 [0,41; 0,75]

Studie/ Datenschnitt / Subgruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
Nachbeobachtungsdauer: 100 Tage								
Gesamtpopulation								
Geografische Region								
USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa	157	114 (72,6)	2,56 [1,48; 4,07]	155	108 (69,7)	2,23 [1,41; 4,99]	0,9187	0,99 [0,76; 1,28]
Rest der Welt	163	111 (68,1)	3,25 [2,33; 4,57]	165	127 (77,0)	0,85 [0,69; 1,68]	0,0001	0,61 [0,47; 0,78]
Karnofsky Performance Status								
100 - 90	254	176 (69,3)	3,35 [2,33; 4,57]	237	182 (76,8)	1,51 [0,82; 2,10]	0,0005	0,69 [0,56; 0,85]
< 90	66	49 (74,2)	2,43 [0,72; 3,38]	83	53 (63,9)	2,00 [0,79; 5,75]	0,5215	1,14 [0,77; 1,68]
Subpopulation D2								
Geografische Region								
USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa	118	85 (72,0)	3,02 [1,45; 5,19]	118	77 (65,3)	3,52 [1,51; 5,91]	0,8595	1,03 [0,75; 1,40]
Rest der Welt	128	84 (65,6)	3,25 [2,33; 6,34]	131	101 (77,1)	0,79 [0,62; 1,68]	0,0002	0,57 [0,43; 0,77]

[1]: Median und 95 % KI wurden mittels eines unstratifizierten Produkt-Limit-Schätzer-Überlebensmodell geschätzt.

[2]: Der P-Wert basiert auf einem unstratifizierten Log-Rank-Test

[3]: Die Hazard Ratio basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate) und war relativ zur Sunitinib-Gruppe mit < 1 zugunsten der Cabozantinib + Nivolumab-Gruppe.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht.

Tabelle 4-212: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für SUE nach SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie/ Datenschnitt / Subgruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
CheckMate 9ER (CA2099ER)								
Datenschnitt vom 30.03.2020								
Nachbeobachtungsdauer: 100 Tage								
Subpopulation D2								
Vorausgegangene Nephrektomie								
Nein	89	7 (7,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	79	4 (5,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,7813	1,19 [0,35; 4,09]
Ja	157	4 (2,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	170	15 (8,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0058	0,24 [0,08; 0,72]

[1]: Median und 95 % KI wurden mittels eines unstratifizierten Produkt-Limit-Schätzer-Überlebensmodell geschätzt.

[2]: Der P-Wert basiert auf einem unstratifizierten Log-Rank-Test

[3]: Die Hazard Ratio basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate) und war relativ zur Sunitinib-Gruppe mit < 1 zugunsten der Cabozantinib + Nivolumab-Gruppe.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht.

Tabelle 4-213: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für UE nach SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie/ Datenschnitt / Subgruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
CheckMate 9ER (CA2099ER)								
Datenschnitt vom 30.03.2020								
Nachbeobachtungsdauer: 30 Tage								
Gesamtpopulation								
Korrigiertes Kalzium								
≤ 10 mg/dL	247	132 (53,4)	11,14 [9,40; 14,82]	241	75 (31,1)	n. e. [14,42; n. e.]	0,0019	1,56 [1,18; 2,07]
> 10 mg/dL	58	24 (41,4)	19,84 [11,14; 22,34]	68	28 (41,2)	8,67 [4,47; n. e.]	0,0370	0,54 [0,30; 0,97]
Nicht berichtet	15	12 (80,0)	6,90 [2,46; 10,64]	11	6 (54,5)	5,72 [1,61; 10,48]	0,4974	0,71 [0,25; 2,02]

Studie/ Datenschnitt / Subgruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
Nachbeobachtungsdauer: 100 Tage								
Gesamtpopulation								
Korrigiertes Kalzium								
≤ 10 mg/dL	247	134 (54,3)	11,17 [9,63; 14,95]	241	77 (32,0)	n. e. [17,15; n. e.]	0,0005	1,64 [1,24; 2,17]
> 10 mg/dL	58	26 (44,8)	15,21 [10,87; 22,34]	68	30 (44,1)	8,67 [4,47; n. e.]	0,0735	0,61 [0,35; 1,05]
Nicht berichtet	15	12 (80,0)	7,16 [2,46; 11,79]	11	6 (54,5)	5,72 [1,61; n. e.]	0,8815	0,93 [0,33; 2,61]

[1]: Median und 95 % KI wurden mittels eines unstratifizierten Produkt-Limit-Schätzer-Überlebensmodell geschätzt.

[2]: Der P-Wert basiert auf einem unstratifizierten Log-Rank-Test

[3]: Die Hazard Ratio basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate) und war relativ zur Sunitinib-Gruppe mit < 1 zugunsten der Cabozantinib + Nivolumab-Gruppe.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht.

Tabelle 4-214: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für UE nach SOC „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie/ Datenschnitt / Subgruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
CheckMate 9ER (CA2099ER)								
Datenschnitt vom 30.03.2020								
Nachbeobachtungsdauer: 100 Tage								
Subpopulation D2								
Sarkomatoide Merkmale								
Ja	30	3 (10,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	36	7 (19,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,2093	0,43 [0,11; 1,67]
Nein	210	39 (18,6)	n. e. [23,26; n. e.]	210	15 (7,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0069	2,23 [1,23; 4,06]
Nicht berichtet	6	3 (50,0)	Nicht berechnet	3	1 (33,3)	Nicht berechnet	–	Nicht berechnet

[1]: Median und 95 % KI wurden mittels eines unstratifizierten Produkt-Limit-Schätzer-Überlebensmodell geschätzt.

[2]: Der P-Wert basiert auf einem unstratifizierten Log-Rank-Test

[3]: Die Hazard Ratio basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate) und war relativ zur Sunitinib-Gruppe mit < 1 zugunsten der Cabozantinib + Nivolumab-Gruppe.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht.

Tabelle 4-215: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für UE nach SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie/ Datenschnitt / Subgruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
CheckMate 9ER (CA2099ER)								
Datenschnitt vom 30.03.2020								
Nachbeobachtungsdauer: 30 Tage								
Gesamtpopulation								
Ethnizität								
hispanisch und lateinamerikanisch	38	24 (63,2)	3,83 [1,31; n. e.]	39	26 (66,7)	3,42 [1,35; 4,70]	0,3931	0,78 [0,45; 1,37]
nicht hispanisch und lateinamerikanisch	148	99 (66,9)	4,34 [3,48; 7,39]	145	54 (37,2)	n. e. [9,03; n. e.]	0,0001	1,90 [1,36; 2,64]
nicht berichtet	134	71 (53,0)	10,81 [7,13; 14,62]	136	57 (41,9)	16,56 [11,01; n. e.]	0,4829	1,13 [0,80; 1,60]
Geschlecht								
Männlich	247	151 (61,1)	6,05 [4,60; 9,92]	227	90 (39,6)	n. e. [11,01; n. e.]	0,0007	1,56 [1,20; 2,03]
Weiblich	73	43 (58,9)	7,03 [4,17; 17,02]	93	47 (50,5)	5,95 [3,52; 16,56]	0,7293	0,93 [0,61; 1,41]

Studie/ Datenschnitt / Subgruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
Absolute Neutrophilenzahl								
≤ ULN	298	186 (62,4)	6,60 [5,09; 9,13]	295	123 (41,7)	19,38 [9,10; n. e.]	0,0011	1,46 [1,16; 1,83]
> ULN	20	8 (40,0)	n. e. [1,68; n. e.]	25	14 (56,0)	2,73 [1,18; 15,64]	0,1695	0,55 [0,23; 1,32]
Nicht berichtet	2	0 (0,0)	Nicht berechnet	0	0 (0,0)	Nicht berechnet	< 0,0001	Nicht berechnet
Sarkomatoide Merkmale								
Ja	34	17 (50,0)	15,51 [2,79; n. e.]	41	22 (53,7)	5,98 [2,76; 9,10]	0,1868	0,65 [0,34; 1,24]
Nein	277	171 (61,7)	6,54 [4,67; 9,13]	274	112 (40,9)	19,38 [11,86; n. e.]	0,0007	1,51 [1,19; 1,91]
Nicht berichtet	9	6 (66,7)	7,43 [0,03; n. e.]	5	3 (60,0)	4,73 [0,26; 12,98]	0,6858	0,75 [0,18; 3,07]
Zeit von der Erstdiagnose bis zur Randomisierung								
< 1 Jahr	208	112 (53,8)	8,74 [5,55; 11,99]	210	83 (39,5)	n. e. [7,95; n. e.]	0,1182	1,25 [0,94; 1,66]
≥ 1 Jahr	111	81 (73,0)	5,03 [3,48; 7,56]	108	53 (49,1)	12,98 [4,70; n. e.]	0,0128	1,55 [1,09; 2,19]
Nicht berichtet	1	1 (100,0)	Nicht berechnet	2	1 (50,0)	Nicht berechnet	–	Nicht berechnet

Studie/ Datenschnitt / Subgruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
Subpopulation D1								
Ethnische Zugehörigkeit								
Weiß	65	51 (78,5)	3,48 [1,87; 6,54]	60	27 (45,0)	16,56 [4,96; n. e.]	0,0009	2,17 [1,35; 3,46]
Nicht-weiß	9	5 (55,6)	15,51 [2,37; 17,02]	11	7 (63,6)	3,29 [0,49; n. e.]	0,0938	0,33 [0,08; 1,29]
Geschlecht								
Männlich	56	42 (75,0)	2,91 [1,87; 8,90]	48	19 (39,6)	n. e. [6,47; n. e.]	0,0009	2,44 [1,42; 4,21]
Weiblich	18	14 (77,8)	6,39 [3,61; 17,02]	23	15 (65,2)	4,14 [0,85; 16,56]	0,8772	0,95 [0,45; 1,99]
Nachbeobachtungsdauer: 100 Tage								
Gesamtpopulation								
Ethnizität								
hispanisch und lateinamerikanisch	38	24 (63,2)	3,83 [1,31; n. e.]	39	26 (66,7)	3,52 [1,35; 4,96]	0,4683	0,81 [0,47; 1,42]
nicht hispanisch und lateinamerikanisch	148	100 (67,6)	4,34 [3,48; 7,36]	145	55 (37,9)	n. e. [9,66; n. e.]	< 0,0001	1,99 [1,43; 2,76]
nicht berichtet	134	71 (53,0)	11,10 [7,43; 17,02]	136	60 (44,1)	16,39 [11,01; n. e.]	0,5018	1,12 [0,80; 1,58]

Studie/ Datenschnitt / Subgruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
Absolute Neutrophilenzahl								
≤ ULN	298	187 (62,8)	6,60 [5,09; 9,13]	295	127 (43,1)	19,38 [11,79; n. e.]	0,0005	1,49 [1,19; 1,86]
> ULN	20	8 (40,0)	n. e. [1,68; n. e.]	25	14 (56,0)	2,73 [1,18; 15,64]	0,1892	0,56 [0,24; 1,35]
Nicht berichtet	2	0 (0,0)	Nicht berechnet	0	0 (0,0)	Nicht berechnet	–	Nicht berechnet
Zeit von der Erstdiagnose bis zur Randomisierung								
< 1 Jahr	208	112 (53,8)	8,90 [5,55; 13,08]	210	86 (41,0)	n. e. [9,66; n. e.]	0,0862	1,28 [0,96; 1,69]
≥ 1 Jahr	111	82 (73,9)	5,03 [3,48; 7,56]	108	54 (50,0)	12,98 [4,70; n. e.]	0,0082	1,58 [1,12; 2,24]
Nicht berichtet	1	1 (100,0)	Nicht berechnet	2	1 (50,0)	Nicht berechnet	–	Nicht berechnet
Subpopulation D1								
Ethnische Zugehörigkeit								
Weiß	65	51 (78,5)	3,48 [1,87; 6,54]	60	27 (45,0)	16,56 [4,96; n. e.]	0,0006	2,23 [1,40; 3,58]
Nicht-weiß	9	5 (55,6)	15,51 [2,37; 17,02]	11	7 (63,6)	3,29 [0,49; n. e.]	0,0938	0,33 [0,08; 1,29]
Geschlecht								
Männlich	56	42 (75,0)	2,91 [1,87; 8,90]	48	19 (39,6)	n. e. [6,47; n. e.]	0,0006	2,51 [1,45; 4,33]
Weiblich	18	14 (77,8)	6,39 [3,61; 17,02]	23	15 (65,2)	4,14 [0,85; 16,56]	0,9006	0,96 [0,46; 2,00]

Studie/ Datenschnitt / Subgruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
[1]: Median und 95 % KI wurden mittels eines unstratifizierten Produkt-Limit-Schätzer-Überlebensmodell geschätzt.								
[2]: Der P-Wert basiert auf einem unstratifizierten Log-Rank-Test								
[3]: Die Hazard Ratio basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate) und war relativ zur Sunitinib-Gruppe mit < 1 zugunsten der Cabozantinib + Nivolumab-Gruppe.								
Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht.								

Tabelle 4-216: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Schwere UE (mit CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie/ Datenschnitt / Subgruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
CheckMate 9ER (CA2099ER)								
Datenschnitt vom 30.03.2020								
Nachbeobachtungsdauer: 30 Tage								
Gesamtpopulation								
Alterskategorie 1								
< 65 Jahre	189	43 (22,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	206	18 (8,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0040	2,21 [1,27; 3,83]
≥ 65 Jahre	131	29 (22,1)	n. e. [22,18; n. e.]	114	23 (20,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,7782	0,92 [0,53; 1,60]
Geschlecht								
Männlich	247	57 (23,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	227	22 (9,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0034	2,06 [1,26; 3,38]
Weiblich	73	15 (20,5)	n. e. [17,45; n. e.]	93	19 (20,4)	n. e. [16,85; n. e.]	0,5537	0,81 [0,41; 1,60]
Absolute Neutrophilenzahl								
≤ ULN	298	70 (23,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	295	33 (11,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0061	1,78 [1,17; 2,69]
> ULN	20	2 (10,0)	n. e. [8,54; n. e.]	25	8 (32,0)	n. e. [1,41; n. e.]	0,0263	0,20 [0,04; 0,95]
Nicht berichtet	2	0 (0,0)	Nicht berechnet	0	0 (0,0)	Nicht berechnet	–	Nicht berechnet

Studie/ Datenschnitt / Subgruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
Subpopulation D2								
Absolute Neutrophilenzahl								
≤ ULN	225	49 (21,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	226	19 (8,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0020	2,26 [1,33; 3,84]
> ULN	19	2 (10,5)	n. e. [8,54; n. e.]	23	8 (34,8)	n. e. [1,38; n. e.]	0,0130	0,16 [0,03; 0,80]
Nicht berichtet	2	0 (0,0)	Nicht berechnet	0	0 (0,0)	Nicht berechnet	–	Nicht berechnet

[1]: Median und 95 % KI wurden mittels eines unstratifizierten Produkt-Limit-Schätzer-Überlebensmodell geschätzt.

[2]: Der P-Wert basiert auf einem unstratifizierten Log-Rank-Test

[3]: Die Hazard Ratio basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate) und war relativ zur Sunitinib-Gruppe mit < 1 zugunsten der Cabozantinib + Nivolumab-Gruppe.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht.

Tabelle 4-217: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für UE nach SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie/ Daten-schnitt / Sub-gruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
CheckMate 9ER (CA2099ER)								
Datenschnitt vom 30.03.2020								
Nachbeobachtungsdauer: 100 Tage								
Gesamtpopulation								
LDH-Level zu Studienbeginn								
≤ 1,5 × ULN	301	158 (52,5)	11,43 [7,20; 14,82]	295	116 (39,3)	21,29 [14,92; n. e.]	0,0165	1,34 [1,05; 1,70]
> 1,5 × ULN	15	5 (33,3)	n. e. [5,22; n. e.]	23	10 (43,5)	n. e. [0,95; n. e.]	0,1403	0,44 [0,15; 1,34]
Nicht berichtet	4	4 (100,0)	Nicht berechnet	2	1 (50,0)	Nicht berechnet	–	Nicht berechnet
PD-L1+ Status basierend auf einem Grenzwert von 5 %								
≥ 5 %	53	24 (45,3)	14,78 [5,22; n. e.]	55	28 (50,9)	5,62 [1,25; n. e.]	0,2395	0,72 [0,42; 1,25]
< 5 %	257	135 (52,5)	11,30 [7,20; 16,07]	258	95 (36,8)	21,29 [15,21; n. e.]	0,0049	1,4 [1,12; 1,89]
Nicht berichtet	10	8 (80,0)	2,94 [0,26; 5,49]	7	4 (57,1)	4,14 [0,59; n. e.]	0,4543	1,58 [0,47; 5,29]

Studie/ Daten-schnitt / Sub-gruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
PD-L1+ Status basierend auf einem Grenzwert von 10 %								
≥ 10 %	42	17 (40,5)	n. e. [5,49; n. e.]	45	23 (51,1)	2,76 [1,05; n. e.]	0,1641	0,64 [0,34; 1,20]
< 10 %	268	142 (53,0)	10,91 [6,83; 14,82]	268	100 (37,3)	21,29 [14,92; n. e.]	0,0053	1,44 [1,11; 1,86]
Nicht berichtet	10	8 (80,0)	2,94 [0,26; 5,49]	7	4 (57,1)	4,14 [0,59; n. e.]	0,4543	1,58 [0,47; 5,29]
Sarkomatoide Merkmale								
Ja	34	13 (38,2)	n. e. [5,22; n. e.]	41	17 (41,5)	n. e. [4,14; n. e.]	0,5493	0,80 [0,39; 1,66]
Nein	277	151 (54,5)	9,86 [6,51; 13,17]	274	105 (38,3)	21,29 [14,92; n. e.]	0,0026	1,46 [1,14; 1,88]
Nicht berichtet	9	3 (33,3)	n. e. [1,58; n. e.]	5	5 (100,0)	1,25 [0,33; 2,37]	0,0004	0,05 [0,01; 0,47]

[1]: Median und 95 % KI wurden mittels eines unstratifizierten Produkt-Limit-Schätzer-Überlebensmodell geschätzt.

[2]: Der P-Wert basiert auf einem unstratifizierten Log-Rank-Test

[3]: Die Hazard Ratio basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate) und war relativ zur Sunitinib-Gruppe mit < 1 zugunsten der Cabozantinib + Nivolumab-Gruppe.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht.

Tabelle 4-218: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für UE nach SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie/ Daten-schnitt / Sub-gruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
CheckMate 9ER (CA2099ER)								
Datenschnitt vom 30.03.2020								
Nachbeobachtungsdauer: 30 Tage								
Gesamtpopulation								
Karnofsky Performance Status								
100 - 90	254	184 (72,4)	2,30 [1,91; 2,79]	237	154 (65,0)	3,48 [2,33; 3,98]	0,5864	1,06 [0,86; 1,32]
< 90	66	50 (75,8)	2,33 [1,61; 3,19]	83	33 (39,8)	9,69 [3,38; n. e.]	0,0009	2,06 [1,33; 3,21]
Thrombozytenzahl zu Studienbeginn								
≤ ULN	275	207 (75,3)	2,30 [1,87; 2,69]	280	169 (60,4)	3,48 [2,46; 4,17]	0,0479	1,23 [1,00; 1,50]
> ULN	43	26 (60,5)	2,96 [1,74; 8,21]	39	17 (43,6)	6,24 [3,48; 14,75]	0,3687	1,33 [0,71; 2,47]
Nicht berichtet	2	1 (50,0)	Nicht berechnet	1	1 (100,0)	Nicht berechnet	–	Nicht berechnet

Studie/ Daten-schnitt / Sub-gruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
Nachbeobachtungsdauer: 100 Tage								
Gesamtpopulation								
Karnofsky Performance Status								
100 - 90	254	184 (72,4)	2,30 [1,91; 2,79]	237	155 (65,4)	3,48 [2,33; 4,17]	0,3425	1,11 [0,90; 1,37]
< 90	66	50 (75,8)	2,33 [1,61; 3,19]	83	33 (39,8)	n. e. [4,37; n. e.]	0,0003	2,19 [1,41; 3,40]
Thrombozytenzahl zu Studienbeginn								
≤ ULN	275	207 (75,3)	2,30 [1,87; 2,69]	280	170 (60,7)	3,55 [2,79; 4,86]	0,0159	1,28 [1,05; 1,57]
> ULN	43	26 (60,5)	2,96 [1,74; n. e.]	39	17 (43,6)	10,41 [3,48; 15,77]	0,2854	1,40 [0,75; 2,60]
Nicht berichtet	2	1 (50,0)	Nicht berechnet	1	1 (100,0)	Nicht berechnet	–	Nicht berechnet

[1]: Median und 95 % KI wurden mittels eines unstratifizierten Produkt-Limit-Schätzer-Überlebensmodell geschätzt.

[2]: Der P-Wert basiert auf einem unstratifizierten Log-Rank-Test

[3]: Die Hazard Ratio basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate) und war relativ zur Sunitinib-Gruppe mit < 1 zugunsten der Cabozantinib + Nivolumab-Gruppe.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht.

Tabelle 4-219: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für UE nach PT „Ausschlag“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie/ Daten-schnitt / Subgruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
CheckMate 9ER (CA2099ER)								
Datenschnitt vom 30.03.2020								
Nachbeobachtungsdauer: 30 Tage								
Gesamtpopulation								
Alterskategorie 1								
< 65 Jahre	189	36 (19,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	206	20 (9,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0646	1,67 [0,96; 2,89]
≥ 65 Jahre	131	33 (25,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	114	6 (5,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	< 0,0001	4,91 [2,05; 11,71]
Geschlecht								
Männlich	247	47 (19,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	227	22 (9,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0270	1,76 [1,06; 2,93]
Weiblich	73	22 (30,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	93	4 (4,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	< 0,0001	7,13 [2,46; 20,70]
Nachbeobachtungsdauer: 100 Tage								
Gesamtpopulation								
Alterskategorie 1								
< 65 Jahre	189	36 (19,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	206	20 (9,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0397	1,77 [1,02; 3,06]
≥ 65 Jahre	131	33 (25,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	114	6 (5,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	< 0,0001	5,09 [2,13; 12,16]

Studie/ Daten-schnitt / Subgruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
Geschlecht								
Männlich	247	47 (19,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	227	22 (9,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0163	1,84 [1,11; 3,06]
Weiblich	73	22 (30,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	93	4 (4,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	< 0,0001	7,50 [2,58; 21,78]

[1]: Median und 95 % KI wurden mittels eines unstratifizierten Produkt-Limit-Schätzer-Überlebensmodell geschätzt.

[2]: Der P-Wert basiert auf einem unstratifizierten Log-Rank-Test

[3]: Die Hazard Ratio basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate) und war relativ zur Sunitinib-Gruppe mit < 1 zugunsten der Cabozantinib + Nivolumab-Gruppe.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht.

Tabelle 4-220: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für UE nach PT „Anämie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie/ Daten-schnitt / Subgruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
CheckMate 9ER (CA2099ER)								
Datenschnitt vom 30.03.2020								
Nachbeobachtungsdauer: 30 Tage								
Gesamtpopulation								
Vorausgegangene Nephrektomie								
Nein	100	23 (23,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	91	23 (25,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,2703	0,72 [0,40; 1,29]
Ja	220	25 (11,4)	26,15 [26,15; n. e.]	229	58 (25,3)	n. e. [22,67; n. e.]	< 0,0001	0,33 [0,20; 0,52]
Subpopulation D2								
Vorausgegangene Nephrektomie								
Nein	89	21 (23,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	79	19 (24,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,4280	0,78 [0,42; 1,45]
Ja	157	18 (11,5)	26,15 [26,15; n. e.]	170	45 (26,5)	22,67 [22,67; n. e.]	< 0,0001	0,30 [0,17; 0,52]

Studie/ Daten-schnitt / Subgruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
Nachbeobachtungsdauer: 100 Tage								
Gesamtpopulation								
Vorausgegangene Strahlentherapie								
Nein	274	39 (14,2)	n. e. [26,15; n. e.]	276	80 (29,0)	22,67 [22,67; n. e.]	< 0,0001	0,38 [0,26; 0,55]
Ja	46	10 (21,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	44	7 (15,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,7273	1,19 [0,45; 3,13]
Vorausgegangene Nephrektomie								
Nein	100	24 (24,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	91	26 (28,6)	n. e. [9,13; n. e.]	0,2434	0,72 [0,41; 1,25]
Ja	220	25 (11,4)	n. e. [26,15; n. e.]	229	61 (26,6)	n. e. [22,67; n. e.]	< 0,0001	0,32 [0,20; 0,52]
Subpopulation D2								
Vorausgegangene Strahlentherapie								
Nein	210	32 (15,2)	n. e. [26,15; n. e.]	211	63 (29,9)	22,67 [17,02; n. e.]	< 0,0001	0,38 [0,25; 0,59]
Ja	36	8 (22,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	38	6 (15,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,7845	1,16 [0,40; 3,37]
Vorausgegangene Nephrektomie								
Nein	89	22 (24,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	79	22 (27,8)	n. e. [9,13; n. e.]	0,3610	0,76 [0,42; 1,37]
Ja	157	18 (11,5)	n. e. [26,15; n. e.]	170	47 (27,6)	22,67 [22,67; n. e.]	< 0,0001	0,30 [0,17; 0,52]

Studie/ Daten-schnitt / Subgruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
[1]: Median und 95 % KI wurden mittels eines unstratifizierten Produkt-Limit-Schätzer-Überlebensmodell geschätzt.								
[2]: Der P-Wert basiert auf einem unstratifizierten Log-Rank-Test								
[3]: Die Hazard Ratio basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate) und war relativ zur Sunitinib-Gruppe mit < 1 zugunsten der Cabozantinib + Nivolumab-Gruppe.								
Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht.								

Tabelle 4-221: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für UE nach PT „Abdominalschmerz“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie/ Datenschnitt / Subgruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
CheckMate 9ER (CA2099ER)								
Datenschnitt vom 30.03.2020								
Nachbeobachtungsdauer: 30 Tage								
Subpopulation D2								
Hämoglobin								
< LLN	142	29 (20,4)	n. e. [20,30; n. e.]	134	6 (4,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0014	3,81 [1,58; 9,19]
≥ LLN	102	13 (12,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	115	10 (8,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,7278	1,16 [0,50; 2,67]
Nicht berichtet	2	0 (0,0)	Nicht berechnet	0	0 (0,0)	Nicht berechnet	–	Nicht berechnet

Studie/ Datenschnitt / Subgruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
[1]: Median und 95 % KI wurden mittels eines unstratifizierten Produkt-Limit-Schätzer-Überlebensmodell geschätzt.								
[2]: Der P-Wert basiert auf einem unstratifizierten Log-Rank-Test								
[3]: Die Hazard Ratio basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate) und war relativ zur Sunitinib-Gruppe mit < 1 zugunsten der Cabozantinib + Nivolumab-Gruppe.								
Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht.								

Tabelle 4-222: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für UE nach PT „Diarrhoe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie/ Datenschnitt / Subgruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
CheckMate 9ER (CA2099ER)								
Datenschnitt vom 30.03.2020								
Nachbeobachtungsdauer: 30 Tage								
Subpopulation D1								
Geografische Region								
USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa	39	32 (82,1)	2,27 [1,61; 6,18]	37	16 (43,2)	11,37 [3,48; n. e.]	0,0043	2,34 [1,28; 4,26]
Rest der Welt	35	21 (60,0)	8,54 [2,66; 17,41]	34	19 (55,9)	5,13 [2,99; n. e.]	0,8998	0,96 [0,52; 1,79]

Studie/ Datenschnitt / Subgruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
Nachbeobachtungsdauer: 100 Tage								
Gesamtpopulation								
Ethnische Zugehörigkeit								
Weiß	264	175 (66,3)	5,16 [4,11; 6,60]	259	117 (45,2)	11,37 [6,97; n. e.]	0,0029	1,43 [1,13; 1,80]
Nicht-weiß	56	30 (53,6)	13,01 [4,93; n. e.]	60	33 (55,0)	6,18 [2,56; n. e.]	0,2766	0,76 [0,46; 1,25]
Nicht berichtet	0	0 (0,0)	Nicht berechnet	1	1 (100,0)	Nicht berechnet	–	Nicht berechnet
Subpopulation D1								
Geografische Region								
USA / Kanada / Westeuropa / Nordeuropa	39	32 (82,1)	2,27 [1,61; 6,18]	37	16 (43,2)	n. e. [3,71; n. e.]	0,0021	2,49 [1,36; 4,55]
Rest der Welt	35	21 (60,0)	10,61 [2,66; 17,41]	34	19 (55,9)	5,13 [2,99; n. e.]	0,9540	0,98 [0,53; 1,83]

[1]: Median und 95 % KI wurden mittels eines unstratifizierten Produkt-Limit-Schätzer-Überlebensmodell geschätzt.

[2]: Der P-Wert basiert auf einem unstratifizierten Log-Rank-Test

[3]: Die Hazard Ratio basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate) und war relativ zur Sunitinib-Gruppe mit < 1 zugunsten der Cabozantinib + Nivolumab-Gruppe.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht.

Tabelle 4-223: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für UE nach PT „Stomatitis“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie/ Datenschnitt / Subgruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
CheckMate 9ER (CA2099ER)								
Datenschnitt vom 30.03.2020								
Nachbeobachtungsdauer: 30 Tage								
Gesamtpopulation								
Zeit von der Erstdiagnose bis zur Randomisierung								
< 1 Jahr	208	40 (19,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	210	43 (20,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,2941	0,79 [0,51; 1,22]
≥ 1 Jahr	111	14 (12,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	108	35 (32,4)	n. e. [18,17; n. e.]	< 0,0001	0,30 [0,16; 0,55]
Nicht berichtet	1	0 (0,0)	Nicht berechnet	2	1 (50,0)	Nicht berechnet	–	Nicht berechnet
Subpopulation D2								
Subgruppe: Alterskategorie 1								
< 65 Jahre	148	30 (20,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	159	31 (19,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,6646	0,89 [0,54; 1,48]
≥ 65 Jahre	98	12 (12,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	90	25 (27,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0018	0,35 [0,18; 0,70]

Studie/ Datenschnitt / Subgruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
Nachbeobachtungsdauer: 100 Tage								
Gesamtpopulation								
Zeit von der Erstdiagnose bis zur Randomisierung								
< 1 Jahr	208	40 (19,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	210	45 (21,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,2785	0,79 [0,52; 1,21]
≥ 1 Jahr	111	14 (12,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	108	36 (33,3)	n. e. [18,17; n. e.]	< 0,0001	0,29 [0,16; 0,55]
Nicht berichtet	1	0 (0,0)	Nicht berechnet	2	1 (50,0)	Nicht berechnet	–	Nicht berechnet
Subpopulation D2								
Alterskategorie 1								
< 65 Jahre	148	30 (20,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	159	33 (20,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,6249	0,88 [0,54; 1,45]
≥ 65 Jahre	98	12 (12,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	90	25 (27,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0022	0,36 [0,18; 0,71]

[1]: Median und 95 % KI wurden mittels eines unstratifizierten Produkt-Limit-Schätzer-Überlebensmodell geschätzt.

[2]: Der P-Wert basiert auf einem unstratifizierten Log-Rank-Test

[3]: Die Hazard Ratio basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate) und war relativ zur Sunitinib-Gruppe mit < 1 zugunsten der Cabozantinib + Nivolumab-Gruppe.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht.

Tabelle 4-224: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für UE nach PT „Neutrophilenzahl erniedrigt“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie/ Datenschnitt / Subgruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
CheckMate 9ER (CA2099ER)								
Datenschnitt vom 30.03.2020								
Nachbeobachtungsdauer: 30 Tage								
Gesamtpopulation								
Geschlecht								
Männlich	247	4 (1,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	227	20 (8,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0002	0,16 [0,06; 0,48]
Weiblich	73	8 (11,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	93	7 (7,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,6178	1,29 [0,47; 3,58]
Nachbeobachtungsdauer: 100 Tage								
Gesamtpopulation								
Geschlecht								
Männlich	247	4 (1,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	227	20 (8,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0002	0,17 [0,06; 0,49]
Weiblich	73	8 (11,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	93	7 (7,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,5505	1,36 [0,49; 3,75]

[1]: Median und 95 % KI wurden mittels eines unstratifizierten Produkt-Limit-Schätzer-Überlebensmodell geschätzt.

[2]: Der P-Wert basiert auf einem unstratifizierten Log-Rank-Test

[3]: Die Hazard Ratio basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate) und war relativ zur Sunitinib-Gruppe mit < 1 zugunsten der Cabozantinib + Nivolumab-Gruppe.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht.

Tabelle 4-225: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für UE nach PT „Gewicht erniedrigt“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie/ Datenschnitt / Subgruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
CheckMate 9ER (CA2099ER)								
Datenschnitt vom 30.03.2020								
Nachbeobachtungsdauer: 30 Tage								
Gesamtpopulation								
Hämoglobin								
< LLN	150	12 (8,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	140	8 (5,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,8763	1,07 [0,44; 2,64]
≥ LLN	168	23 (13,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	180	2 (1,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	< 0,0001	10,79 [2,54; 45,80]
Nicht berichtet	2	0 (0,0)	Nicht berechnet	0	0 (0,0)	Nicht berechnet	–	Nicht berechnet
Nachbeobachtungsdauer: 100 Tage								
Gesamtpopulation								
Hämoglobin								
< LLN	150	12 (8,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	140	8 (5,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,7412	1,16 [0,47; 2,86]
≥ LLN	168	24 (14,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	180	2 (1,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	< 0,0001	12,02 [2,84; 50,89]
Nicht berichtet	2	0 (0,0)	Nicht berechnet	0	0 (0,0)	Nicht berechnet	–	Nicht berechnet

Studie/ Datenschnitt / Subgruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
[1]: Median und 95 % KI wurden mittels eines unstratifizierten Produkt-Limit-Schätzer-Überlebensmodell geschätzt.								
[2]: Der P-Wert basiert auf einem unstratifizierten Log-Rank-Test								
[3]: Die Hazard Ratio basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate) und war relativ zur Sunitinib-Gruppe mit < 1 zugunsten der Cabozantinib + Nivolumab-Gruppe.								
Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht.								

Tabelle 4-226: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für UE nach PT „Pruritus“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie/ Daten-schnitt / Subgruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
CheckMate 9ER (CA2099ER)								
Datenschnitt vom 30.03.2020								
Nachbeobachtungsdauer: 30 Tage								
Subpopulation D2								
Alterskategorie 1								
< 65 Jahre	148	15 (10,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	159	8 (5,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,2410	1,67 [0,70; 3,98]
≥ 65 Jahre	98	25 (25,5)	22,74 [22,74; 25,95]	90	3 (3,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0001	7,43 [2,24; 24,66]

Studie/ Daten-schnitt / Subgruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
Nachbeobachtungsdauer: 100 Tage								
Gesamtpopulation								
Alterskategorie 1								
< 65 Jahre	189	25 (13,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	206	11 (5,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0248	2,22 [1,09; 4,53]
≥ 65 Jahre	131	35 (26,7)	25,95 [22,74; 25,95]	114	4 (3,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	< 0,0001	7,81 [2,77; 22,00]
Sarkomatoide Merkmale								
Ja	34	2 (5,9)	n. e. [21,62; n. e.]	41	3 (7,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,2755	0,30 [0,03; 2,94]
Nein	277	56 (20,2)	25,95 [22,74; n. e.]	274	11 (4,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	< 0,0001	4,81 [2,52; 9,19]
Nicht berichtet	9	2 (22,2)	n. e. [0,07; n. e.]	5	1 (20,0)	n. e. [3,32; n. e.]	0,8660	1,23 [0,11; 13,58]
Subpopulation D2								
Alterskategorie 1								
< 65 Jahre	148	15 (10,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	159	9 (5,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,2787	1,58 [0,69; 3,65]
≥ 65 Jahre	98	25 (25,5)	25,95 [22,74; 25,95]	90	3 (3,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	< 0,0001	7,62 [2,30; 25,28]

Studie/ Daten-schnitt / Subgruppe	Cabozantinib + Nivolumab			Sunitinib			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [1] [95 % KI] in Monaten	p-Wert [2]	Hazard Ratio [95 % KI] [3]
[1]: Median und 95 % KI wurden mittels eines unstratifizierten Produkt-Limit-Schätzer-Überlebensmodell geschätzt.								
[2]: Der P-Wert basiert auf einem unstratifizierten Log-Rank-Test								
[3]: Die Hazard Ratio basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate) und war relativ zur Sunitinib-Gruppe mit < 1 zugunsten der Cabozantinib + Nivolumab-Gruppe.								
Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht.								